

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1963 — N° ~~417~~ 661

LES POLYGLOBULIES SURVENANT AU COURS DE L'ÉVOLUTION DES TUMEURS MALIGNES

(A propos d'une observation personnelle)

THESE

Pour le Doctorat de l'Université de Lyon

Section de Médecine

présentée et soutenue publiquement
devant la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon

le 3 Octobre 1963

par

PETI Constant

né en 1919, à Inongo L. L. II, Léopoldville, Congo (ex-Belge)



Jean POLGE
Imprimeur
6bis, Rue Janin
LYON

—
1963

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
Année 1963 — N° 177

LES POLYGLOBULIES
SURVENANT AU COURS DE L'ÉVOLUTION
DES TUMEURS MALIGNES
(A propos d'une observation personnelle)

THÈSE

Pour le Doctorat de l'Université de Lyon

Section de Médecine

présentée et soutenue publiquement

devant la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon

le 3 Octobre 1963

par

PETI Constant

né en 1919, à Inongo L. L. II, Léopoldville, Congo (ex-Belge)



Jean POLGE
Imprimeur
6bis, Rue Janin
LYON
—
1963



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyens honoraires :

MM. J. LEPINE, membre de l'Institut
H. HERMANN, correspondant de l'Institut

Doyen : M. J.-F. CIER

Assesseurs : M. LEVRAT
L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL,
GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET,
HERMANN, ROCHET.

PROFESSEURS

MM.	
CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (déta- ché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B
P.-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
POLLOSSON	Clinique gynécologique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et Pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phthisiologie
CREYSSSEL	Clinique traumatologique des membres
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
GIRARD Marcel	Thérapeutique
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique des maladies infectieuses
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et Pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT L.	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J.-F.	Physiologie A
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
X...	Clinique médicale infantile et hygiène du 1 ^{er} âge
X...	Biologie médicale et pharmacodynamie

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. LACROIX LIARAS LECUIRE REVOL L. GOINARD	Climatologie Clin. chirurg. propéd. Neuro-chirurgie Médecine générale Neuro-psychiatrie
BERTOYE MANSUY COLLET SARROUY	Bactériologie Neuro-chirurgie Chimie pharmaceutique Clinique de pédiatrie		

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN CIER A.	Parasitologie Pharmacie chimique et Pharmacologie	MM. FEROLDI MORET	Anatomie pathologique Physique biologique
-------------------------	--	-------------------------	--

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS TITULAIRES

MM. CREYSSEL R. THIVOLET GARIN PINET ODDOUX de SOLLIERS TOLOT DESPIERRES GUYOTAT DESCOTES	Chimie biologique Hygiène Parasitologie Electro-radiologie Botanique et cryptogamie Chimie analytique Médecine du Travail Médecine générale Neuro-Psychiatrie Chirurgie générale	MM. JOUVET PEYRIN TOMMASI BUFFARD LEJEUNE de MOURGUES REBOUSSAC REBOUILLAT ROMAGNY	Pathologie expérimentale Physique biologique Anatomie pathologique Electro-radiologie Médecine générale et thérapeutique Stomatologie Maladies infectieuses Chirurgie générale Pédiatrie
---	---	---	--

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS STAGIAIRES

MM. DUROUX BRETTE BOUCHET FAVRE-GILLY GIROD GRAS MALLEIN	Anatomie Thérapeutique Anatomie Hématologie Histologie et embryologie Chimie biologique Chimie analytique	MM. RIFFAT FAUCON FLANDROIS VIALIER- RAYNARD	Hygiène Biologie médicale et Pharmacodynamie Physiologie Bactériologie
---	---	---	--

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. BURTHIAULT FRANCOIS GIGNOUX GUILLEMEN JAUBERT de BEAUJEU MARION P. MICHAUD PLAUCHU PONT SAUTOT TRÆGER VIGNON BONAMOUR COLIN COLOMB de MOURGUES DEVIC DUMONT M. DURAND FRANCILLON SAUBIER	Obstétrique Pédiatrie et puériculture Oto-rhino-laryngologie Chirurgie générale Chirurgie générale Chirurgie générale Médecine générale Chirurgie générale Médecine générale Médecine générale Ophtalmologie Médecine légale Dermatologie Chirurgie générale Médecine générale Obstétrique Urologie Chirurgie générale Chirurgie générale	MM. SCHOTT ALLEGRE CHASSARD FAYASSE GAILLARD GARDE HUGONNIER KALB LARBRE MARET MORNEX NORMAND PERRIN A. BETHENOD DUMAS FRIES GARMIER LAMBERT MICHOULIER NOEL G. ROBERT SCHNEPP	Neuro-Psychiatrie Neuro-chirurgie Electro-Radiologie Orthopédie Oto-rhino-laryngologie Médecine générale Ophtalmologie Pneumo-phthisiologie Médecine générale Chirurgie générale Médecine générale Médecine générale Médecine générale Pédiatrie et puériculture Stomatologie Médecine générale Obstétrique Médecine générale Chirurgie générale Médecine générale Médecine générale Orthopédie
--	---	--	--

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

GIRARD M., Président, REVOL L., PERRIN J., PLAUCHU M.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

En témoignage de mon affection et en reconnaissance de tout ce que je leur dois.

(in memoriam)

A MA CHERE FEMME

Son amour et sa compréhension m'ont beaucoup aidé.

A MES CHERS ENFANTS:

HELENE, ALBERT, THOMAS, MARIE-MADELEINE,
CONSTANT, MARIE-JEANNE, MARIE-LOUISE,
BERNARDIN et EUGENIE JEANNE de DIEU

Leur amour et leur amitié m'ont été précieux.

A MES FRERES:

MPOLOKENZELA, BIYOMBO et MWANZOMPUTU

(in memoriam)

A MES CHERES SŒURS:

MPATA Eugénie et BATOMBA Marie

Leur amour, amitié et conseils m'ont beaucoup aidé.

A MADAME BERGER

En témoignage de reconnaissance pour l'aide affectueuse qu'elle nous a apportée.

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR Marcel GIRARD

Professeur de Thérapeutique à la Faculté de Médecine de Lyon

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter
la présidence de notre Jury de Thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de
notre très respectueuse reconnaissance.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR Louis REVOL

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. PERRIN

Ils ont bien voulu nous faire l'honneur de juger ce travail.

Nous les prions de trouver ici l'hommage de notre respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PLAUCHU

Nous avons suivi avec fruit son enseignement, alors que nous étions étudiant stagiaire en 6^{me} année de Médecine.

Il nous a accueilli ensuite avec bienveillance dans son service et nous avons eu l'honneur et le plaisir de travailler sous sa direction, pendant six mois.

Il a bien voulu nous confier le sujet de cette thèse.

Il nous a prodigué son enseignement et ses conseils et nous a donné le goût de la Médecine générale.

Dans son service, il a su créer une atmosphère de confiance et d'unité, dans laquelle nous aimions nous retrouver, nous témoignant une présence et un intérêt de tous les instants.

Plus qu'un Maître respecté, il a été pour nous un guide sûr et compréhensif dans tous les domaines.

Qu'il reçoive ici l'expression de notre gratitude, et le témoignage de notre affection respectueuse.

A MONSIEUR Robert LOIRE °

Interne des Hôpitaux de Lyon

Il a bien voulu, malgré ses nombreuses occupations, nous aider à réaliser ce travail.

Nous l'assurons de notre gratitude.

A NOS CAMARADES « INTERNES et EXTERNES »

DES HOPITAUX DE LYON

Ils ont su créer dans le service une atmosphère agréable.

Nous les assurons de notre amitié.

LES POLYGLOBULIES SURVENANT AU COURS DE L'ÉVOLUTION DES TUMEURS MALIGNES

AVANT-PROPOS

L'observation et les essais d'interprétation des syndromes paranéoplasiques retiennent actuellement l'attention des cliniciens. On sait qu'il s'agit là de manifestations dont l'observation est liée à un cancer, évoluant et disparaissant avec lui, pouvant réapparaître au cours d'une rechute ou d'une métastase; au demeurant, ces manifestations sont fort différentes des métastases, définies comme de nouvelles tumeurs créées par essaimage sanguin ou lymphatique à partir de la néoplasie primitive. Les syndromes paranéoplasiques répondent à des processus dégénératifs abiotrophiques, comme l'a dit BOUDIN, et peuvent se présenter sous les tableaux cliniques les plus variés qui ressortissent à des spécialités très diverses et peuvent faire méconnaître la lésion causale dismitotique. L'Ecole lyonnaise, avec M. GUICHARD, a depuis longtemps mis l'accent sur ces phénomènes.

Nous nous sommes spécialement intéressés dans ce travail et à l'occasion d'une observation recueillie dans le service du Dr PLAUCHU, à un phénomène paranéoplasique d'ordre hématologique: la polyglobulie.

Après avoir parcouru l'historique de la polyglobulie des cancéreux nous relaterons notre observation personnelle et, à titre d'exemple, quelques observations de la littérature illustrant les nombreux types tumoraux pouvant être incriminés. Nous essaierons ensuite de tirer de ces observations les caractères cliniques évolutifs, diagnostiques et pronostics de la polyglobulie rencontrée au cours d'une évolution néoplasique avant d'envisager les passionnants problèmes pathogéniques; les modalités thérapeutiques retiendront enfin notre attention.

HISTORIQUE

Après une phase purement descriptive, où les observations d'association de polyglobulie et de tumeur maligne sont rapportées isolément, on peut distinguer une période d'essai de classement étiologique et enfin un stade d'interprétation pathogénique reposant sur divers travaux expérimentaux.

MEDVEI le premier en 1934 signale la coexistence d'une polyglobulie et d'un cancer du rein à cellules claires. ROMAGNY en 1941 rapporte à la Société de Médecine de Lyon une observation de polyglobulie au cours d'un épithélioma gastrique avec métastases hépatiques et déjà diverses hypothèses pathogéniques sont envisagées. FAIRLEY en 1945 étudie deux cas d'association polyglobulie et cancer du rein. VIDEBAECK en 1950 publie trois cas semblables. LEVRAT en 1951 rapporte l'association de la polyglobulie à un cancer de la prostate. FORSELL en 1954 signale trois cas d'association avec un cancer du rein à cellules claires. HERBEUVAL en 1957 publie un cas identique; d'autres publications ont lieu: celles de GROSS et MOE, DAMON, DEWEERN, LUTZEYER, CONLEY.

Dès lors les observations vont se multiplier et nous citerons les travaux à notre sens les plus intéressants en nous limitant aux publications françaises faisant une revue générale de la littérature.

BOUSSER, TCHERDAKOFF, GABILAN et CHRISTOL rapportent quatre observations d'association de polyglobulie avec deux cancers du rein et deux hémangioblastomes du cervelet. SIGUIER en 1960 fait le point de la question à propos d'un cas personnel. HAMBURGER, MERY et GUERRA, en 1961, font une étude clinique des relations entre pathologie rénale et polyglobulie. Très proches de notre observation personnelle, nous citerons celles de polyglobulie déjà observée au cours de métastases d'un cancer du rein opéré et apparue plus ou moins tardivement après la néphrectomie: MACREZ en 1958 (polyglobulie apparue

16 ans après la néphrectomie), OMIAND en 1959 (réapparition de la polyglobulie avec des métastases pulmonaires 5 ans après la néphrectomie), LÉVÊQUE en 1958 et enfin KERBEB, en 1963, étudie dans sa thèse une polyglobulie compliquant la survenue de métastases pulmonaires hépatiques 10 ans après néphrectomie pour hypernéphrome.

OBSERVATION PERSONNELLE

POLYGLOBULIE ASSOCIEE A DES METASTASES

HEPATIQUES D'UN CANCER DU REIN

TROIS ANS APRES NEPHRECTOMIE

Nous rapportons ici une observation de polyglobulie associée à un cancer du rein, survenue à la phase métastatique et trois ans après la néphrectomie.

OBSERVATION

(M. PLAUCHU, R. LOIRE, B. MOULINIER
Lyon Médical, n° 41, 14 oct. 1962, p. 621)

M. Be... Henri, 51 ans, employé S.N.C.F., est hospitalisé dans le service du Dr PLAUCHU du 14 mai 1962 au 28 mai 1962.

Le malade ne présentait pas d'antécédents particuliers lorsqu'à la fin de l'année 1958, il observa la survenue d'hématuries isolées, abondantes et récidivantes. Les examens mis en route décelèrent un néoplasme du rein droit et le malade fut néphrectomisé en janvier 1959 (Dr CAVAILHER).

L'examen histologique montra qu'il s'agissait d'un épithélioma atypique du rein, à cellules claires, avec d'énormes capillaires sans paroi propre, creusés en pleine tumeur. Le ganglion lombaire, enlevé au cours de l'opération, n'était pas envahi.

Après des suites simples, sans aucune manifestation thrombotique en particulier, la surveillance ne montra qu'une albuminurie isolée et légère en 1961.

Lors de sa rentrée à l'Hôtel-Dieu, le 14 mai 1962, le malade accuse une baisse de l'état général depuis trois mois, avec anorexie, dyspepsie, amaigrissement de 3 kg et alternance de diarrhée et de constipation.

L'examen physique va permettre de déceler une hépatomégalie assez importante, dure et indolore : le foie déborde le rebord costal de trois travers de doigt, avec perception d'un noyau marronné sous-costal droit externe, alors que le lobe gauche dépasse la ligne médiane. Les fosses lombaires sont libres, la rate n'est pas perçue.

Une laparoscopie (Dr DALMAIS) de réalisation technique aisée montre quelques adhérences péritonéales, l'absence d'ascite, un gros foie présentant, au niveau du lobe droit, une zone boursouflée, de surface verruqueuse et très dure à la palpation. La nature néoplasique ne fait pas de doute, mais les lésions restent limitées, le lobe gauche est en particulier tout à fait normal.

Les métastases hépatiques sont précisées par une scintillographie qui, en plus du noyau hilair vu en laparoscopie, objective une localisation du volume d'un poing du lobe droit.

Le malade est apyrétique, sa vitesse de sédimentation est à 10 % ; tension artérielle 15,5/10.

Bilan biologique :

— Albuminurie isolée et totalement régressive à 1,60 g ‰.

— Urée sanguine : 0,75 ‰.

— Compte d'Addis :
1.000 hématies par minute,
2.400 leucocytes par minute.

— Prothrombine : 80 ‰.

— Tests hépatiques :
Hanger +,
Mac Lagan 3,0,
Floculation +++ ,
Rouge colloïdal ++++.

— Bilirubine directe 0, totale 1,5, unité HVDB.
Radiographie pulmonaire : pas d'image métastatique.

La polyglobulie est nette, comme le montrent les examens hématologiques successifs.

	15-5-62	19-5-62	24-5-62	29-5-62	15-6-62	13-7-62
Globules rouges	5.530.000		6.140.000	6.120.000	5.320.000	5.580.000
Hémoglobine	11 g		10,7 g	9		
Valeur globulaire ...	1		0,88	0,80	0,90	0,82
Globules blancs	8.000	9.000	1.400	5.000	8.600	4.600
Polynucl. neutrophiles	68 %		80 %	66 %	81 %	78 %
Polynucl. éosinophiles			1 %	2 %	1 %	1 %
Lymphocytes	7 %	-	9 %	15 %	8 %	10 %
Moyens monocytes ...	6 %		7 %	2 %	5 %	9 %
Monocytes	19 %		3 %	15 %	4 %	2 %
Plaquettes			250.000			

Le médullogramme, pour sa part, ne décèle pas de cellules néopla-

siques dans une moelle de densité moyenne, mais une légère érythroblastose :

Myéloblastes neutrophiles	57 %
Myéloblastes éosinophiles	4,5 %
Erythroblastes	33,5 %
Lymphocytes	2 %
— Plasmocytes	2 %

Le malade est mis à un traitement associant le cyclophosphamide (400 milligrammes tous les deux jours depuis le 16 mai 1962) et la corticothérapie.

Le volume des métastases hépatiques ne diminue pas, mais la polyglobulie semble en régression lorsqu'on revoit le malade un mois après le début de l'administration des antimétaboliques, mais, le 13 juillet 1962, les métastases ont augmenté de volume et l'œdème des membres inférieurs apparaît.

Le malade est ensuite régulièrement surveillé. Le traitement au cyclophosphamide, associé à la corticothérapie, puis aux calmants, antibiotiques n'empêche pas l'apparition de métastases pulmonaires bilatérales et l'augmentation de volume du foie métastatique. Les localisations pulmonaires revêtent l'esprit classique du lacher de ballons, et se traduisent par dyspnée et hémoptysies. Finalement le décès survient le 20 décembre 1962. Le malade a reçu, du 16 mai au 10 décembre 1962, 400 mg de cyclophosphamide tous les jours soit au total 42 g de cyclophosphamide.

Nous voulons insister sur l'absence d'aplasie médullaire comme le reflètent les hémogrammes successifs de notre second tableau, avec 9.400 globules blancs le 28 novembre 1962, mais sur la disparition de la polyglobulie, celle-ci laissant la place à une anémie beaucoup plus habituelle dans les néoplasies. Par ailleurs, notons l'élévation du taux de la vitesse de sédimentation (50 % le 4 août 1962 avec température normale, 39 % le 7 septembre 1962).

	4-8-62	11-8-62	7-9-62	16-10-62	28-11-62
Globules rouges	4.900.000	4.170.000	4.040.000	3.900.000	2.900.000
Globules blancs	5.200	8.600	10.200	10.800	9.400
Hémoglobine	14,3	12,1	82		
Valeur globulaire	0,97	0,96	1		
Polynucl. neutrophiles.	69 %	84 %	75 %	83 %	
Polynucl. éosinophiles.	1 %		2 %		
Polynucl. basophiles...	1 %		2 %		
Lymphocytes	3 %	1 %	2 %		
Moyens monocytes	6 %	5 %	7 %		
Monocytes	20 %	10 %	12 %		
Vitesse de sédimentation	50 %		39 %	45 %	62 %

En résumé, on note l'apparition, trois ans et demi après néphrectomie droite pour hypernéphrome, de métastases hépatiques associées à une polyglobulie, chez un homme de 51 ans. La polyglobulie régresse grâce à un traitement prolongé par de fortes doses de cyclophosphamide, traitement qui par ailleurs n'empêche pas les métastases hépatiques d'augmenter de volume, des métastases d'apparaître et le décès de survenir. L'autopsie n'a pas été pratiquée.

LES OBSERVATIONS TYPIQUES RELEVÉES DANS LA LITTÉRATURE

POLYGLOBULIE ET CANCERS DU REIN (13 OBSERVATIONS)

OBSERVATION N° 1

(BOUSSIER J., TCHERDAKOFF P., GABILAN J.C. et CHRISTOL D.

Sem. Hôp. Paris, 12-28 septembre 1959, 35, 78-79 : 2563-2571

M. Gen..., âgé de 54 ans, plombier, entre dans le service le 4 mai 1957, envoyé par le Pr DECOURT et le Dr MICHARD avec le diagnostic de polyglobulie.

Dès 1955, il remarque que son faciès prend un aspect *rubicond*. Mais il faut attendre 1957 pour qu'apparaissent les premiers troubles fonctionnels. Ils sont faits d'arthralgies, asthénie, brûlures gastriques, céphalées et amaigrissement, malgré un appétit relativement conservé.

En avril 1957, le patient note la présence de taches purpuriques des membres inférieurs, de quelques hématuries, surtout il est alarmé par une hémoptysie de petite abondance qui motive son admission dans le service du Pr DECOURT.

Le 16 avril 1957, on est d'emblée frappé par l'aspect *érythémique* du faciès et des extrémités, et la numération confirme le diagnostic de polyglobulie (7.040.000 G.R.). Le malade est alors transféré dans le service du Dr BOUSSIER.

Le 4 mai 1957, l'examen clinique n'apporte rien de nouveau. La tension artérielle est élevée à 180/120, notons d'emblée que l'examen de la rate, des reins et l'examen neurologiques sont normaux.

Les examens biologiques confirment le diagnostic de polyglobulie :

G. R.	7.850.000
H. B.	133 %
G. B.	6.900
P. N.	60
Lymphocytes	35
Monocytes	5

Ponction sternale : *moelle hyperplasique*.

Le reste des examens biologiques ne montre rien de particulier.

Le malade est adressé à la consultation du Dr TUBIANA où il reçoit, le 16 mai 1957, 6 *millicuries de phosphore radio-actif*, et sort de notre service le 18 mai.

L'échec complet de ce traitement sur la numération globulaire au cours des semaines qui vont suivre, la constatation d'un aspect figé du visage font décider une nouvelle hospitalisation le 13 juin 1957.

Au cours de cette hospitalisation, le patient est soumis à des sous-tractions sanguines importantes (*saignées de 35 cc tous les deux jours*). Malgré ces ponctions veineuses répétées, il faut attendre le 27 juillet pour voir tomber le chiffre des globules rouges au-dessous de 5.000.000 (4.780.000) et autoriser la sortie.

Le 5 août 1957, lors d'une nouvelle consultation, le malade se plaint d'un engourdissement du membre supérieur gauche.

Après avoir hésité entre la possibilité d'une hémiplégie gauche, de douleurs rhumatismales, de troubles circulatoires de la polyglobulie, on décide d'une nouvelle hospitalisation le 10 août 1957. Dès lors, le patient ne quittera plus le service. L'examen clinique confirme alors l'existence d'une *hémiplégie gauche*.

L'étude du liquide céphalo-rachidien, le fond d'œil, l'électro-encéphalogramme font hésiter entre accident vasculaire et tumeur cérébrale.

Cependant, malgré les saignées, la polyglobulie fait progressivement sa réapparition, atteignant 7.320.000 G.R., le 13 septembre.

Le 17 septembre 1957 survient une crise *co tiale* à début brachial gauche étendue secondairement à l'hémicorps gauche puis généralisée.

Dans les jours qui suivent, l'hémiplégie gauche s'aggrave tandis que s'affirme un héli-syndrome parkinsonnien contre latéral.

Dès lors, l'état du malade va décliner progressivement l'amenant au marasme et à la détérioration psychique, tandis que s'installent des escarres difficiles à combattre. Le nombre des globules rouges décroît peu à peu pour atteindre des chiffres normaux.

Frappés par l'évolution inhabituelle de cette polyglobulie et au souvenir des hématuries qu'a présentées le malade, nous demandons des explorations rénales.

L'urogramme (5 novembre) montre du côté gauche des calices supérieurs et inférieurs très étirés, évoquant fortement la possibilité d'un cancer du rein. Par contre, la pyélographie pratiquée le 14 décembre semble infirmer le diagnostic de cancer, montrant des cavités à peu près normales.

Peu à peu, l'état général s'aggrave, et le malade meurt en hyperthermie le 24 décembre 1957.

A l'autopsie : rein droit : tumeur du pôle supérieur et du bord externe de la taille d'un gros œuf.

Cerveau : tumeur de la taille d'un œuf dans la région fronto-pariétale droite, s'enfonçant profondément dans le centre ovale sans atteindre les noyaux gris centraux. Hémisphère gauche : fin piqueté vasculaire dans la substance blanche.

Examen histologique :

Rate : follicules très nombreux et de taille normale.

L'artère centrale est généralement sclérosée, parfois obstruée. On voit une ou deux ébauches de nodules de Gangy-Gamma. Congestion légère et sclérose de la pulpe rouge. Quelques plaques hémorragiques. Sidérose accentuée. Pas de prolifération myéloïde ni de métastase.

Tumeur rénale : un très petit fragment de rein non tumoral. Vastes nappes de nécrose où toute structure est méconnaissable. Plages tumorales d'un *épithélioma papillaire à cellules claires*.

Congestion vasculaire extrême de la tumeur. Aucun tissu hémato-poïétique.

Sternum : os normal. Moelle extrêmement riche, avec de vastes plaques hémorragiques. Toutes les séries sont représentées, surabondantes. Pas de métastase ni de fibrose.

Côte : aspect identique. La moelle est aussi compacte que dans une leucose myéloïde. Pas de fibrose ni de métastase.

Cerveau : *métastase de l'épithélioma à cellule claire*, reproduisant exactement la tumeur rénale avec son aspect papillaire et la grosse dilatation des vaisseaux. Vastes plages nécrotiques de la substance cérébrale.

Conclusion : Epithélioma rénal à cellules claires. Métastase cérébrale hémisphérique. Polyglobulie.

OBSERVATION N° 2

(BOUSSER J., TCHERDAKOFF P., GABILAN J.C. et CHRISTOL D.

Bull. Méd. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1958, 74, (30-31) : 519-526)

M. Noé..., âgé de 57 ans, est adressé le 8 mai 1957 à l'un d'entre nous par son médecin traitant pour « polyglobulie ». Les premiers troubles fonctionnels remontent à janvier 1957, *céphalée* intermittente, lentement de l'idéation, puis *vertiges et vomissements*, bourdonnements d'oreille, instabilité de la démarche, amenant le malade à consulter.

L'examen clinique est alors peu explicite, en particulier l'examen neurologique est sensiblement normal. Il existe une *érythrocyanose* modérée de la face et des mains qui n'avait pas attiré l'attention chez ce malade campagnard.

La numération globulaire montre une polyérythrémie (7.500.000 G.R., confirmée par un deuxième examen le 8 mai 1957 :

G. R.	6.800.000
H. B.	123 %
V. G.	0.90 %
G. B.	8.100
P. N.	84
Lymphocytes	10
Monocytes	4
Myélocytes	2
Plaquettes	181.000

Les autres examens paracliniques pratiqués sont normaux. Un traitement par le P32 (5 mc) est pratiqué le 9 mai. Par la suite, les troubles fonctionnels s'accroissent : obnubilation importante, vomissements, vertiges, troubles nets de l'équilibre. Le malade est hospitalisé le 3 juillet 1957.

L'examen met alors en évidence des signes cérébelleux nets, une stase papillaire importante, affirmant l'existence d'une tumeur de la fosse postérieure.

Par ailleurs, la polyglobulie persiste : G.R. : 6.030.000 - G.B. : 7.200 - P.N. : 55 - Eosinophiles : 3 - Lymphocytes : 33 - Monocytes : 9 - Plaquettes : 136.000.

Le malade est alors transféré d'urgence à la clinique neurochirurgicale de l'Hôpital de la Pitié (P^r PETIT-DUTAILLIS). La ventriculographie montre une image de tumeur cérébelleuse droite. L'intervention neurochirurgicale permet l'excision d'une tumeur de l'hémisphère cérébelleux droit, dont l'aspect macroscopique très vasculaire, semble confirmer le diagnostic d'hémangioblastome qu'avait suggéré l'association polyglobulie-syndrome cérébelleux.

Les suites opératoires sont bonnes, et le malade regagne son domicile trois semaines après l'intervention. La numération montre à ce moment une normalisation de la formule rouge (3.710.000).

L'examen anatomo-pathologique de la tumeur, pratiqué au laboratoire de la Clinique Neuro-Chirurgicale ne confirme pas le diagnostic d'hémangioblastome. En effet, « la néoformation est constituée par des travées de cellules claires, disposées autour des vaisseaux (veines surtout), et de sinusoides, et l'importance de la vascularisation font penser, au premier abord, à un hémangioblastome. Cependant, l'aspect général des cellules, de type végétal, à limites protoplasmiques très nettes, leur richesse en muco-polysaccharides, font évoquer surtout un épithélioma d'origine rénale ». Cette interprétation est confirmée par le P^r DELARUE et le D^r GOUJGOU : « Les caractères topographiques et cytologiques sont ceux d'une *métastase, très vraisemblablement secondaire à un épithélioma à cellules claires du rein*. L'hypothèse d'une tumeur vasculaire primitive est difficilement soutenable, en raison de l'absence d'anomalies au niveau des endothéliums vasculaires, et en raison de la conservation remarquable des structures fibrillaires péri-vasculaires ».

Le malade est alors convoqué pour un examen urographique, et il est réhospitalisé. L'urographie intra-veineuse montre une morphologie

strictement normale des calices et des bassinets. Les autres examens paracliniques (urée sanguine, examen du culot urinaire) sont normaux. Il en va de même des numérations globulaires.

Peu après le début de la deuxième hospitalisation, apparaissent à nouveau les signes d'H.I.C. (obnubilation, céphalée, vomissements). Une deuxième intervention neuro-chirurgicale ne permet pas la mise en évidence d'une récurrence tumorale. Le patient est alors emmené en province par sa famille. Il décède au mois de mars 1958. La vérification anatomique n'a pu être faite.

Conclusion : Epithélioma à cellules claires du rein latent. Métastase cérébelleuse - Polyglobulie.

OBSERVATION N° 3

(BOUSSER J., TCHERDAKOFF P., GABILAN J.C., CHRISTOL D.

Sem. Hôp. Paris, 12-18 sept. 1959, 35 (78-79) : 2563-2571)

M^{me} Hué..., âgée de 48 ans, est adressée par son médecin traitant au Dr CATINAT à l'Hôpital Necker le 2 mars 1957 pour une tumeur de l'hypochondre gauche mise en évidence lors d'un épisode subocclusif fébrile ayant duré cinq jours. L'examen montre alors l'existence d'une masse de l'hypochondre gauche, bien limitée sauf au niveau de son pôle supérieur, donnant le contact lombaire.

On note une *érythrocyanose* nette de la face et des extrémités sans modification nette des muqueuses.

Par ailleurs, il existe depuis trois ans, des meno-métrorragies importantes (20 jours par mois). L'examen gynécologique montre un aspect turgescant de la lèvre antérieure du col utérin. Un frottis est alors pratiqué : il s'agit d'une cervicite banale.

La numération globulaire confirme la polyglobulie : G.R. : 7.000.000 à 7.500.000 - G.B. : aux alentours de 7.000 avec formule leucocytaire normale.

L'examen de la moelle osseuse montre une *activité érythroblastique importante* (55 % d'érythroblastes, 33 % de granulocytes, 12 % de lymphocytes).

L'examen du fond d'œil est normal.

L'urographie intra-veineuse confirme la nature rénale de la tumeur de l'hypochondre gauche, montrant un aplatissement des calices supérieurs du rein gauche par une volumineuse masse apicale.

Une néphrectomie gauche est pratiquée le 27 avril 1957 (Dr MICHON, service du Dr AMELINE, Hôpital Necker) : volumineuse tumeur du pôle supérieur du rein gauche.

L'examen anatomo-pathologique de la tumeur confirme qu'il s'agit d'un épithélioma à *cellules claires* : hypernéphrome.

Quinze jours après l'intervention, la numération globulaire montre la persistance de la polyérythémie (7.420.000).

Par ailleurs, *la rate est alors palpable*, débordant de deux travers de doigt les fausses côtes. On met en œuvre un traitement par radiothérapie de la région lombaire et de l'hypocondre gauche (1.500 R. par champ du 18-5 au 27-6).

La splénomégalie disparaît, mais la polyglobulie persiste : 7.000.000 à 7.400.000 du 28 mai au 25 juin avec leucocytose normale.

On décide alors d'entreprendre un traitement par P32 (3 mc le 27 juin).

Le 29 août, l'état général est bon, il n'existe plus de splénomégalie. Mais la numération montre encore 6.800.000 G.R., et l'on décide de pratiquer un traitement complémentaire de P32 (4 mc).

Le 16 octobre 1957, alors qu'on avait noté une aménorrhée depuis la néphrectomie, la malade est hospitalisée d'urgence pour une hémorragie génitale importante, et on pratique l'ablation d'un polype vaginal sphacélé dont l'examen anatomo-pathologique est difficile en raison de la nécrose. Le diagnostic évoqué est celui de mésothéliome bénin du tractus génital.

Le 25 octobre 1957, la numération globulaire montre : G.R. : 6.060.000 - G.B. : 5.100 - P.N. : 63 - Lymphocytes : 17 - Grands lymphocytes : 13 - Monocytes : 7 - Plaquettes : 381.000.

Le 15 novembre, on pratique l'ablation complète de la tumeur vulvo-vaginale. L'examen anatomo-pathologique (Dr NEGELOFF, Hôpital Necker) : *Métastase d'un adéno-carcinome à cellules claires du rein.*

Une curie-puncture complémentaire est pratiquée. Une numération globulaire, faite le 26 novembre 1957, montre un nombre de G.R. à 4.090.000 avec 7.20 G.B. - P.N. : 61 - Eosinophiles : 3 - Basophiles : 1 - Lymphocytes : 16 - Grands lymphocytes : 12 - Monocytes : 7.

Le 30 janvier 1958, la découverte d'une masse abdominale arrondie para et sus-ombilicale droite (métastase ganglionnaire vraisemblable) fait entreprendre un traitement radiothérapique. La malade reçoit ce traitement pendant une semaine ; par la suite, elle ne se présente plus au service de radiothérapie, et ne répond pas aux convocations qui lui sont adressées.

Conclusion : Epithélioma rénal à cellules claires - Métastase vulvo-vaginale - Polyglobulie.

OBSERVATION N° 4

(SIGUIER F., BETOURNE Cl., COQUET R., DEIZANT J.J.)

— Cette histoire tient en quelques lignes :

Une femme de 73 ans, indemne de tout passé pathologique saillant, accuse depuis un an et demi une asthénie croissante, une anorexie marquée et un amaigrissement de 10 kg.

Puis, en août 1958, ces troubles prennent un tournant nouveau, que domine l'apparition de troubles urinaires, traduits par une douleur sous-ombilicale suivie de dysurie, et surtout de l'émission pendant deux à trois jours, d'*urines rosées, hématuriques*. C'est à cette occasion que le médecin-traitant de cette femme, le Dr LEGER, fait pratiquer un examen hématologique, qui constate une polyglobulie à 7 millions, palpe une *rate manifestement augmentée de volume*, évoque le diagnostic de maladie de Vaquez, et veut bien nous confier cette malade en vue d'investigations complémentaires.

De prime abord, le teint de la malade, à la fois *érythémique* et *cyanosé*, l'examen de la muqueuse buccale, rouge vermillon avec un piqueté plus foncé, la présence d'une splénomégalie débordant largement les fausses côtes de trois travers de doigt, s'inscrivent en faveur d'une polyglobulie primitive.

Les examens complémentaires confirment la polyglobulie à 6.850.000 et précisent que le taux d'hémoglobine est à 130 %, avec un chiffre d'hématocrité à 65, %.

En fait, le diagnostic de maladie de Vaquez ne nous parut pas d'emblée satisfaisant, en raison d'un double argument :

— d'une part, la formule blanche à 7.800 ne décelait pas l'hyperleucocytose habituelle dans cette affection, et l'hyperplaquettose y faisait également défaut (200.000 plaquettes/mm³) ;

— d'autre part et surtout, nous retenions comme une anomalie capitale la persistance d'une hématurie microscopique (300.000 hématies/minute avec une leucocyturie/minute normale), une hématurie franche devait d'ailleurs peu de temps après renforcer nos doutes à l'égard d'une polycythémie primitive, et nous inciter à incriminer, sur un faisceau d'arguments, une polyglobulie secondaire à un néoplasme rénal, en dépit des données que nous jugions à tort négatives de la palpation des fosses lombaires.

Lurographie intra-veineuse montre alors que l'ombre rénale gauche, agrandie, s'injecte avec un retard important. De ce même côté existe un défaut d'opacification des cavités pyélocalicielles, deux heures après l'injection de la substance de contraste ; bref, l'hypothèse de cancer rénal, cliniquement suspectée, se renforçait.

L'intervention chirurgicale devait mettre en évidence un énorme rein gauche ; la pièce pesait 1,750 kg et mesurait 18 cm de hauteur. Il

s'agissait d'un néoplasme total du rein, bourré de métastases et dont le parenchyme était détruit, sauf un tout petit fragment du pôle supérieur.

Histologiquement, il s'agit d'un *épithélioma tubulé végétant*, à *cellules claires*, dont l'aspect est très typique. Les plages tumorales sont tubulées irrégulièrement par de larges travées de sclérose hyaline, creusées de très nombreux vaisseaux. A l'intérieur des plages tumorales mêmes, existent çà et là des plaques hémorragiques. Les formations tumorales sont tubulées, tantôt pleines, tantôt creusées de lumières souvent remplies d'hématies. Les cellules sont très claires, toutes semblables, sans monstruosité nucléaire ni mitose. Plusieurs prélèvements ont été examinés : pôle supérieur, pôle inférieur ; ils montrent le même aspect structural, avec relativement peu de nécrose. Le parenchyme rénal non tumoral est frappé de lésions de néphrite subaiguë glomérulo-artériolaire, sans doute en rapport avec l'âge de la malade.

Conclusion : Gros cancer du rein. Il s'agit d'un épithélioma tubulé végétant à cellules claires, avec remaniement hémorragique et fibreux. La tumeur est très volumineuse.

Les suites opératoires furent sans orage, et dès les semaines qui suivirent, la numération globulaire tombait à moins de 5 millions, avec une leucocytose normale et un chiffre d'hématocrité à 53%.

Revue huit mois après l'exérèse du rein néoplasique, cette femme avait repris 14 kg, semblait indemne de métastases notamment osseuses, et surtout son équilibre globulaire se maintient normal sans aucun traitement :

Globules rouges	4.060.000
Hématocrite	41 %
Plaquettes	148.000
Globules blancs	4.600
Polys	63

En résumé :

Une femme de 73 ans, sans passé hématologique ou urinaire connu, présente au cours d'une altération progressive de l'état général, un double syndrome traduit par une hématurie récidivante d'une part, et d'autre part une polyglobulie à 7 millions, soulignée d'érythrose et d'une splénomégalie. Cette association inhabituelle permet avant toute exploration complémentaire de suspecter l'association morbide, déjà signalée, de polyglobulie et de cancer du rein. L'urographie intra-veineuse confirma cette hypothèse et entraîna l'ablation d'un énorme cancer du rein gauche dont l'exérèse supprima la polyglobulie.

Conclusion : Epithélioma rénal à cellules claires. Polyglobulie.

OBSERVATION N° 5

(FOURAGE M. - Nantes)

M^{me} B..., malade âgée de 58 ans, adressée le 25 juillet 1959.

Trois mois plus tôt, elle avait présenté une phlébite droite que son médecin traita par des anticoagulants.

En juillet, il découvre une tumeur de l'hypochondre droit, note l'existence d'une glossite, de brûlures œsophagiennes et devant l'asthénie persistante présentée par cette malade avec anorexie croissante, demande un bilan digestif, des examens biologiques, dont une numération formule.

Les examens digestifs se révéleront négatifs mais la numération faite à Redon montre alors 8.600.000 G.R. avec 160 d'HB, une N.G. à 0,83, 10.000 G.B. dont 75 % de poly-neutro, 14 % de lympho et 11 % de monocytes.

La malade est alors adressée en consultation au Dr PARESSANT qui conclut à une tumeur rénale et nous la confie.

L'interrogatoire ne révèle aucun antécédent important antérieur à la thrombose veineuse. La maladie semble se résumer à cette phlébite avec asthénie croissante, anorexie, sécheresse de la bouche et dysphagie, température évoluant entre 37,5°-38°. Il n'y a jamais eu le moindre symptôme urinaire et en particulier pas d'hématurie.

Mais à l'examen clinique, l'association polyglobulie-tumeur rénale apparaît évidente.

L'aspect *érythémique* est particulièrement marqué au niveau du visage : lèvres violacées, gencives et conjonctives très colorées, rougeur très marquée des pommettes avec varicosités.

La langue est vernissée.

Il existe surtout une intense coloration du voile du palais véritablement lie de vin.

On retrouve enfin un aspect érythémique très marqué au niveau des extrémités.

Nous n'avons noté ni arthralgie, ni *splénomégalie*, ni hépatomégalie.
Examens biologiques :

— une nouvelle numération montre cette fois : 7.820.000 G.R. et 10.600 G.B. - HB à 140 % - V.G. : 0,88 - Poly-neutro : 72 % - Eosino : 2 % - Lympho : 21 % - Monocytes : 5 % - Plaquettes : 268.000 mm³.

Aspect sur lame : anysocytose et mégathrorubocytose.

— hématokrite : 63,5 %.

— masse sanguine : 139.

— myélogramme :

— moelle très riche en éléments.

— légère réaction érythroblastique (26%).

— présence de nombreux mégacaryocytes.

— vitesse de sédimentation globulaire :

1^{re} heure : 1 - 2^{me} heure : 2 - 3^{me} heure : 3 - 24 heures : 30.

— les tests de coagulation (Dr GUIMBRETIERE) sont sensiblement normaux.

— enfin, ionogramme normal - fer sérique normal - R.A. : 61 volumes - glycémie : 1,07 g - lipides : 5,50 g - protides : 76 g avec chute des albumines et augmentation des globulines β et γ .

Examens cardio-vasculaires (Dr ROBIN) :

Examen clinique normal - T.A. 13,8 - Electrocardiogramme normal.

Examen neurologique (Dr LHERMITE) : normal.

Examen du fond d'œil (Dr CHEVANNES) ne montre que des altérations discrètes portant uniquement sur l'aspect des veines un peu sinueuses et turgescents, de coloration rouge sombre.

Les tensions artérielle et veineuse sont normales.

— L'examen de l'appareil urinaire met en évidence une tumeur de l'hypochondre droit donnant un net contact lombaire, tumeur très antérieure à expansion médiane avec un noyau plus dur au niveau de son pôle inférieur.

Il s'agit indiscutablement d'un rein néoplasique bas situé.

— L'urographie intra-veineuse montre un pyélogramme gauche normal. A droite, l'image évoque une tumeur centrale à endution inférieure.

— L'U.P.R. confirme l'image obtenue par U.I.V.

— Le reste de l'examen clinique se révèle négatif. Pas de métastases cliniques évidentes - Radiographie pulmonaire normale.

Nous avons opéré cette malade le 29 juillet 1959 : incision de Bernard Fey, ouverture première du péritoine, décollement de l'angle droit, exérèse de la tumeur avec une large portion de péritoine accolé à sa face antérieure.

A l'examen macroscopique : tumeur centrale jaune soufre - effraction de la corticale au seul pôle inférieur - pas de thrombus dans la veine rénale.

— *Examen anatomo-pathologique* (Pr KERNEIS) : « *Epithélioma à cellules claires*. J'ai cherché dans les trois lames que j'ai examinées des îlots de cellules hématopoïétiques. Je n'ai aperçu qu'un ou deux îlots de petite taille, composés de cellules lymphocyformes. Je ne peux dire s'il s'agit de cellules inflammatoires ou s'il s'agit de cellules hématopoïétiques ».

Les suites opératoires immédiates furent satisfaisantes. La sécheresse de la bouche avait disparu, l'aspect érythémique s'était nettement

amélioré mais la malade fit, le treizième jour, la veille de son départ, une embolie massive et mourut en quelques secondes.

Conclusion : Epithélioma rénal à cellules claires. Polyglobulie.

OBSERVATION N° 6

(FOURAGE M. - Nantes)

M^{me} L..., malade âgée de 55 ans, adressée le 15 octobre 1959 pour hématurie. C'est le premier symptôme urinaire présenté par cette malade.

Asthénique depuis un an, elle avait été vue par le Dr d'HERNOUET pour l'hypertension artérielle avec retentissement cardiaque ; il avait noté une hématomégalie assez importante. L'interrogatoire apporte peu de renseignements. La malade se plaint essentiellement d'une *asthénie avec anorexie*, sécheresse de la bouche et dysphagie. Au point de vue oralgique, l'hématurie apparaît totalement isolée.

Le faciès est encore très évocateur ; les lésions muqueuses sont moins importantes que dans le cas précédent mais l'aspect des extrémités est par contre, caractéristique.

Le foie déborde de deux à trois travers de doigt. Il semble régulier. La palpation de l'hypochondre gauche est malaisée. Nous avons l'impression de sentir une tumeur profonde fixée. La rate ne semble pas en cause.

L'examen biologique :

N. : Globules rouges	6.810.000 - HB : 130 %
Globules blancs	8.400 - V.G. : 0,95
Poly neutro	68 %
Poly eosino	3 %
Lymphocytes	24 %
Monocytes	5 %
Plaquettes	164.000/mm ³

Aspect sur lame : anisocytose avec mégathrombocytose.

Hématocrite et masse sanguine sont encore élevées, cette dernière de façon moins importante (63,5 et 99).

Myélogramme : *moelle très riche en élément*, assez forte réaction érythroblastique : (41 %), présence de nombreux mégacaryocytes.

Vitesse de sédimentation globulaire : 1 - 2 - 3 et 24 heures.

Tests de coagulation (Dr GUIMBRETIER) montrent une hypercoagulation globale.

Ionogramme - protéinogramme normaux.

Nous avons, par contre, noté une hyperglycémie à 3,37 avec glycosurie, hyperglycémie qui a disparu progressivement après l'intervention.

Examens cardio-vasculaires (Dr HERVONET) :

T.A. : 22,5/11 - Electrocardiogramme : tracé d'hypertrophie ventriculaire gauche.

Examen neurologique normal.

Examen de l'appareil urinaire : cystoscopie : vessie normale - éjaculations sanglantes à gauche.

— Urographie IV : pyélogramme droit normal - absence de sécrétion à gauche.

— U.P.R. : image de tumeur centrale surtout développée vers le hile.

Intervention : 24 octobre 1959 :

Grosse hypervascularisation. Nous libérons assez facilement les deux pôles et le bord externe du rein mais il existe une volumineuse tumeur englobant le hile, intimement accolé à l'aorte que l'on dégage au-dessus et au-dessous de la tumeur.

L'exérèse apparaît alors impossible et nous sommes obligés de refermer après avoir ouvert le bassin et s'être assurés qu'il ne s'agissait pas d'une tumeur de la voie excrétrice.

Depuis son départ de la clinique, l'état général de la malade va en déclinant.

Nous l'avons revue en avril. Malgré l'hémorragie per-opératoire et d'une saignée faite par son médecin en mars, le N.F. montrait :

G.R. : 6.180.000 - G.B. : 9.800 - HB : 130 % - hématocrite et masse sanguine étaient toujours élevées : 60,5 % et 150 - glycémie normale.

Conclusion : Tumeur maligne rénale. Polyglobulie.

OBSERVATION N° 7

(VIDEBAECK A.)

Homme 55 ans sans antécédents.

Hospitalisé pour hématurie isolée récidivante.

Erythrose - G.R. : 8.670.000 - G.B. : 7.600 - Plaquettes : 302.000.

Trois séries de radiothérapie sur os long. Rein sur polyglobulie.

Décès après pleurésie gauche typique (13 mois après hématurie).

Autopsie : Hypernéphrome rein gauche. Métastases pulmonaires.

OBSERVATION N° 8

(VIDEBAECK A.)

Femme 57 ans. Antécédents neurotomiques et rhumatismaux.

Hématurie six mois avant l'hospitalisation.

Hospitalisée (pour hématomèse, mauvais état général, érythrose, douleur costale gauche à la basse). Grosse rate.

G.R. : 6.900.000 - G.B. : 70.000 - 91 % poly - 760.000 plaquettes -
Moelle hyperplasique : 23 % - Erythroblastes.

Autopsie : hypernéphrome rein gauche. Métastases hépatiques.

OBSERVATION N° 9

(VIDEBAECK A.)

Femme 45 ans. Appendicectomie à 30 ans. Rate : négatif. Curetage utérin à 38 ans. 44 ans : colique hépatique par lithiasé biliaire.

Hématurie. Epithélioma rein droit. Erythrose.

G.R. : 6.310.000 - G.B. : 50.800 - Plaquettes : 1000.000.

Moelle hyperplasique. *Néphrectomie* après P32.

6 mois après : G.R. : 3.480.000.

OBSERVATION N° 10

(OMBAND - *Acta Med. Scand.*, 31 août 1959, 164, n° 6, 45/-454)

Femme née en 1896, en observation depuis 1949. Ulcère duodénal en 1942. N.F. : 4.400.000 G.R. - G.B. : 6.400 - Hh 89 %.

Les années suivantes apparaît une érythrose progressive du visage et des extrémités.

En septembre 1949 découverte d'une tumeur rénale droite avec hématurie.

NF obs. G.R. : 7.300.000 - G.B. : 7.100 - VG : 4 - Hh : 135 % - Urée : 0,36 g ‰.

Radiographie pulmonaire normale.

Néphrectomie droite le 16 septembre 1949 (carcinome rénal).

Hospitalisation pour cystite en septembre 1949.

Depuis cette date apparition d'une dyspnée et d'une toux persistante avec hémoptysies répétées.

— Mai 1954 : images suspectes dans hilaires droites à la radiographie. Cyanose progressive.

Examen N.F. en juin 1954 : G.R. : 8.370.000 - Hh : 145 % - VG : 4.

Trois saignées sont pratiquées, enlevant deux litres de sang. Hémoglobine : 116 %.

— ... 1954 : la radiographie montre une tumeur pulmonaire droite confirmée par bronchoscopie. Intervention contre indiquée.

Examen biologique : G.R. : 7.050.000 - G.B. : 6.000 - Plaquettes : 604.000 - Hémoglobine : 115 %.

— Janvier 1955 : après radiothérapie (4.000 r) sur le poumon droit, la thoractomie exploratrice montre une tumeur inextirpable englobant le péricarde et la région péri-œsophagienne. La biopsie ne montre qu'un aspect inflammatoire ; la malade se porte assez bien pendant deux ans.

— En juin 1957 : apparition d'une dysphagie. La biopsie pratiquée lors d'une œsophagoscopie montre qu'il existe une métastase d'un cancer du rein (G.R. : 3.000.000 - hémoglobine : 48 %).

Après radiothérapie, la dysphagie cède mais il apparaît une fistule broncho-œsophagienne.

OBSERVATION N° 11

(KERKEB Tedjini - Thèse de Lyon, 1963, n° 40, page 26)

Mme De... Louise, née en 1903.

La malade entre dans le service de Médecine II Femmes du Centre hospitalier régional de Dijon (Dr VEILLET), le 30 novembre 1959, envoyée par le Dr GAILLARD, pour un bilan général. (Observation n° 59/1049).

I — Antécédents et début de la maladie

L'histoire clinique de cette malade, sans antécédents héréditaires, ni collatéraux, veuve depuis 19 ans, se présente ainsi :

— Réglée à 12 ans, régulièrement.

— En 1940, elle subit une hystérectomie pour fibrome (Dr LECLERC père). Elle est alors âgée de 37 ans.

Entre 1944 et 1947, elle signale de nombreuses épistaxis qui disparaissent après cautérisations (Dr CAMUSET).

— Elle va bien jusqu'en septembre 1948, sans troubles de la ménopause. A cette date, la malade alors âgée de 45 ans, avait présenté une cystite aiguë avec sang en abondance au cours de la miction. Un deuxième épisode hématurique est noté par la suite, sans signe de cystite. Au début du mois de décembre 1948, la malade signale une légère sensibilité dans le flanc droit.

II — La tumeur du rein

— Le 24 décembre 1948, la malade est examinée par le Dr GAYET (Service d'Urologie). « L'état général est satisfaisant ; tout au plus note-t-on un léger amaigrissement, une sensation de pesanteur au niveau du ventre, fatigue dans les jambes. La malade est apyrétique et ne présente aucun signe vésical du point de vue rénal, l'examen montre une grosse masse dure, bosselée, irrégulière, assez mobile dans l'hypochondre droit, donnant le contact lombaire. Le rein gauche n'est pas perçu. Le toucher vaginal montre un col fibreux à voir au spéculum.

L'urine est sanglante.

La tension artérielle est de 18/12.

L'examen radiologique montre :

Radio simple : RAS.

Urographie intraveineuse :

Du point de vue fonctionnel : à droite : fonction nulle.

Du point de vue morphologique : à droite : gros rein.

Aucune anomalie morphologique ou fonctionnelle n'est notée au niveau du rein gauche.

Conclusion : gros rein droit, probablement néoplasique.

Certains examens biologiques sont alors effectués en vue de l'intervention chirurgicale.

Urée sanguine : 0,65 g ‰.

Temps de saignement : 4' 54".

Temps de coagulation : 10' 30".

Intervention :

6 janvier 1949 : Dr GAYET, Dr GAILLARD (Clinique de la Croix-Rouge à Dijon).

Anesthésie. Campho-Nirvane-Ether.

Incision : type Bazy, avec résection de la 12^{me} côte. On tombe sur un très gros rein, bosselé, assez mobile, dégagement assez hémorragique, ligature de plusieurs plans. Pédicule très fibreux, de dissection difficile. Transfusion : 500 cc.

Pièce opératoire : — pôle supérieur normal.
— pôle inférieur envahi par des masses jaunâtres, avec kystes par endroit : hypernéphrome typique.

Examen anatomo-pathologique : épithélioma à cellules claires du rein (Dr KUHN, n° 18.072).

Suites opératoires : simples, hématome, antérieur, lever au 14^{me} jour, départ au 22^{me} jour.

Le 11 février 1949, la malade est revue ; elle présente un bon état général et local, hormis une petite plaie en avant en bonne voie de cicatrisation.

Le 30 avril 1949 : Elle a eu à cette date, 18 séances de Rayons X, assez bien supportés, hormis quelques « maux de cœur » et « dysenterie » (prise de charbon).

Plaie presque cicatrisée, la malade porte une ceinture.

Examen clinique : gros abdomen, expansion de la paroi abdominale à droite.

Examen biologique : urines limpides, sans albumine.

Le 10 juin 1950 : l'état général est satisfaisant, la malade a engraisé, l'appétit est bon, on note une courbature lombaire et une certaine sensibilité de la cicatrice.

Examen clinique : hypochondre souple.

Examen biologique : urines normales - TA 15/9.

Le 22 mars 1956 : l'état général reste satisfaisant, la malade a cependant maigri, l'abdomen est sensible et moins solide à droite. A noter une pesanteur hypogastrique, asthénie, aérophagie, mais l'appétit est bon.

Examen clinique : légère expansion pariétale, cicatrice solide, pas d'adénopathies, le toucher vaginal ne montre rien d'anormal, TA 17/9.

Examen biologique : urines d'aspect trouble mais normales, du point de vue cyto-chimique et bactériologique.

Traitement : Normogastryl, Carbatropine, Buscopan suppo.

III — *La polyglobulie et les métastases*

Le 20 mars 1958 : la malade est âgée de 55 ans ; elle signale depuis 8 jours une crise abdominale aiguë, sans ballonnement, sans arrêt des gaz, selles normales. L'interrogatoire permet de noter des crachats sanglants, très vraisemblablement des hémoptysies, de décembre 1957 à février 1958 ; la malade a maigri, anorexie mais apyrexie et absence de signes urinaires.

Deux faits très importants :

Examen clinique :

1°) gros foie débordant les fausses côtes, sensible, rien à signaler au niveau de la fosse iliaque droite, on ne note pas d'adénopathies sus-claviculaires.

2°) à la percussion thoracique, on note une grosse matité au niveau de la base gauche, indiquant la présence d'un épanchement pleural gauche.

Examen biologique des urines : présence d'albumine dans les urines (22 mars 1958), réaction leucocytaire marquée, nombreuses hématies intactes, absence de germes, culture négative ; présence de sucre en faible quantité.

L'examen radiologique (D^r HARELL), montre une image en « lacher de ballons » au niveau de la base droite.

Traitement : Pyridium - Hydrocortancyl.

En juin 1958 : la malade présente une phlébite de la jambe gauche.

En décembre 1958 : apparition d'une dyspnée et de nouvelles hémoptysies.

Au cours de l'année 1959 : la malade présente plusieurs petites hémoptysies espacées, avec augmentation de la dyspnée d'effort, atteinte de l'état général, asthénie, anorexie et amaigrissement important (20 kg environ).

Au début de novembre 1958 : apparition d'une plaie variqueuse de la jambe gauche. La malade subit une néphrectomie pour une tumeur rénale évidente ; les métastases viscérales ne sont apparues que 10 ans après les premières saignées révélatrices de la tumeur rénale.

En conclusion : Avant son entrée dans le service de Médecine II Femmes, avant même la néphrectomie, la malade ne semble avoir présenté aucun signe clinique de polyglobulie.

Le 30 novembre 1959 : la malade entre dans le service de Médecine II Femmes. On trouve une malade maigre, anorexique, asthénique, mais apyrétique. L'érythrocyanose du visage et des extrémités est absolument évidente.

L'examen clinique montre :

— Du point de vue cardio-vasculaire, des bruits du cœur normaux, une tension artérielle à 14/8,5 ; un pouls à 85.

L'E.C.G. montre une légère prépondérance auriculaire droite avec une onde P2 et P3 atteignant 2 mm 1/2.

— Pas de signes de cœur pulmonaire chronique.

Durant toute l'évolution, il n'est pas apparu de signes de surcharge ventriculaire droite qui permettent d'évoquer la participation d'un cœur pulmonaire chronique dans la constitution de la polyglobulie.

— Du point de vue pleuro-pulmonaire, la percussion et la palpation auraient été normales, l'auscultation permettait de noter quelques

rales sous-crépitanes à la base droite, et plusieurs foyers de souffle tubaire dans les deux champs pulmonaires.

La radiographie pulmonaire montre des opacités macro-nodulaires bilatérales, mais prédominant à droite, donnant une image en « lâcher de ballons ».

La radiographie de la colonne vertébrale est normale.

— Du point de vue digestif : digestion et transit normaux, mais la palpation abdominale montre un abdomen dur, sans contracture, avec un foie légèrement augmenté de volume, dur, légèrement douloureux. Il n'y a pas de splénomégalie, pas de circulation collatérale ; le toucher rectal est normal.

— Du point de vue uro-génital : pas de signe de cystite, le toucher vaginal est normal.

— Du point de vue neuro-musculaire : réflexes ostéotendineux présents aux membres supérieurs et inférieurs ; réflexes cutanés plantaires en flexion ; réflexes photo-moteurs normaux.

Ulcère variqueux de la jambe gauche.

L'examen biologique montre :

— Du point de vue hématologique : G.R. : 6.000.000/mm³

— Du point de vue urinaire : albumine : 0,10 g ‰
glycosurie : 12,20 g ‰

Au total : le bilan à l'entrée dans le service se résume ainsi : chez cette malade néphrectomisée à droite pour un cancer rénal, présentant quelques troubles de l'état général, des hémoptysies, un ulcère variqueux de la jambe gauche d'apparence banale, et une cyanose importante du visage et des extrémités, on trouve :

— une polyglobulie à 6.000.000 de G.R./mm³ ;

— une image pulmonaire en « lâcher de ballons » ;

— un diabète léger.

Pendant son séjour dans le service, du 30 novembre 1959 au 21 mai 1960, il convient de noter les faits suivants :

— stabilisation de l'état général avec reprise de l'appétit, sans augmentation de poids toutefois ;

— stabilisation de la polyglobulie autour de 6.000.000 de G.R./mm³, sans modification notable de la formule sanguine ;

— à la radiographie pulmonaire, on note une régression des images ;

— du point de vue diabète, la glycémie qui était montée jusqu'à 2,75 g ‰, ainsi que la glycosurie, régressent rapidement sous traitement par les sulfamides antidiabétiques (Dolopol), la glycémie reste stable autour de 1,10 g ‰.

Durant ce premier séjour dans le service, la malade a reçu le traitement suivant :

Corticothérapie : Triamcinolone (3 comprimés à 4 mg par jour) ;

Dolipol (3 comprimés par jour).

Traitement hémostatique (Vitamine K1 - Adrénoxyl 1.500), lors d'un épisode bronchitique avec température, signes fonctionnels et physiques, hémoptysie. Pas d'antibiothérapie.

Le 21 mai 1960, la malade quitte le service.

Le 14 octobre 1960, elle est revue à la consultation du service ; elle présente un bon état général avec reprise de poids, le diabète est bien équilibré, mais on note une réapparition de l'ulcère de la jambe gauche avec grosse réaction inflammatoire et œdémateuse locale, d'apparence banale ; un traitement local avec antibiotiques, pommade dicatrisante et Butazolidine en comprimés (traitement de courte durée), lui est prescrit. Du point de vue pulmonaire, la radioscopie montre un aspect inchangé.

Le 4 novembre 1960 : nouvelle hospitalisation pour un bilan général ; on constate la conservation de l'état général avec apyrexie, le poids est stationnaire, le diabète est bien équilibré sans aucun traitement, mais persistance de la plaie variqueuse de la jambe gauche. Du point de vue pulmonaire, on note une disparition quasi complète des images pulmonaires (sans traitement). Il persiste néanmoins sur le cliché standard une grosse accentuation de la trame broncho-vasculaire et opacité floue du lobe inférieur droit.

— Du point de vue hématologique : la polyglobulie persiste (6.000.000 G.R./mm³), sans modification notable de la formule leucocytaire, le taux d'hémoglobine est à 132 % ; hématocrite à 65 %, la V.S. reste basse (1-2).

— L'examen clinique complet montre l'existence d'un gros foie dur et lisse descendant jusqu'à l'ombilic, déformant l'hypochondre droit.

— Du point de vue biologique : les tests hématiques sont légèrement perturbés dans le sens d'une « insuffisance hépatique ».

Fin décembre 1960 : la malade présente brutalement des taches purpuriques plecténulaires, prurigineuses, localisées aux deux jambes, le signe du lacet est positif ; cette apparition coïncide avec une cyanose très importante des téguments, la polyglobulie est à son niveau extrême, jamais atteint auparavant (6.900.000 G.R./mm³), le nombre des plaquettes est diminué (140.000/mm³), le temps de saignement 1'30", le taux d'hémoglobine 138 %, hématocrite 65 % : le diagnostic de purpura nérotique porté dans le service est confirmé par le Pr J.-L. CHAPUIS (Dermatologie), qui demande une biopsie de la peau. L'examen histologique (n° C 5951-1, Pr F. CABANNE), montre : « Des téguments normaux, en dehors d'une discrète vasodilatation sanguine et de ci de là, quelques grains de pigment hemosidérinique ».

Durant cette même période, on note des hémoptysies de petite abondance, mais tenaces et récidivantes ; un syndrome diarrhéique avec un peu de sang dans les selles et quelques mucosités, le toucher rectal est normal, le lavement baryté ne montre pas d'anomalies à caractère tumoral, tout au plus note-t-on sur le transverse et le côlon gauches, des images de colite banale. Le traitement par Bismuth et Ganidan

supprime rapidement ces troubles, les symptômes hémorragiques sont traités par les protecteurs de la paroi vasculaire et hémostatique.

Du point de vue thérapeutique : devant la polyglobulie importante et la cyanose marquée, on pratique des saignées de 400 cc (le 17 janvier 1961), 350 cc (le 20 janvier 1961), 300 cc (le 3 février 1961).

Des phénomènes de périphlébite sont rapidement jugulés par le repos et la phénylbutazone.

— Du 24 avril 1961 : Si l'état général continue d'être bon, il y a lieu de noter de nouvelles poussées de purpura nécrotique qui imposent une seconde biopsie de peau. L'examen histologique (n° C 6589, Pr F. CABANNE), montre « des lésions inflammatoires chroniques, dermiques ne présentant aucun caractère particulier. Il existe simplement, dans un derme densifié, sous un épiderme normal, un infiltrat lympho-histiocytaire et polynucléaire, à prédominance périvasculaire et péri-annexielle, à noter la rareté de la pigmentation hémossidérinique, une vascularisation relativement abondante, et une atteinte dégénérative habituelle des glomérules sudoripares ».

— Du point de vue hématologique, l'amélioration persiste, la polyglobulie a nettement diminué et se maintient aux environs de 5.000.000-5.500.000 G.R./mm³, le nombre des plaquettes évolue entre 150 et 200.000 par mm³.

— Du point de vue pulmonaire, persistance de l'opacité floue, péri-nodulaire, homogène du lobe inférieur droit ; le reste du parenchyme pulmonaire paraît indemne.

— Du point de vue urinaire, aggravation de l'albuminurie qui monte à 1 g, l'azotémie est également élevée (évoluant entre 0,70 et 1 g ‰). Le culot de centrifugation est normal.

— Quant à l'état du diabète, la glycémie reste aux environs de 1 g à 1,30 g ‰, sans traitement ; absence de glycosurie, d'acétone et de corps cétoniques dans les urines.

Le 6 mai 1961, la malade quitte le service pour le service des « convalescent », mais le 24 mai 1961, réhospitalisation pour une nouvelle poussée de purpura nécrotique. Outre un bon état général, le bilan biologique montre une stabilisation des valeurs, le nombre des G.R. est inférieur à 5.000.000/mm³ (4.500.000) ; hémoglobine 90 % ; le taux des plaquettes s'est amélioré (248.000 par mm³). Azotémie et glycémie restent sans changement ; l'examen cyto bactériologique des urines montre l'existence de rares cellules épithéliales, de leucocytes non altérés, de nombreuses hématies, l'absence de cristaux et de cylindres.

— Du point de vue pulmonaire, apparition à la partie supérieure de l'opacité floue du lobe inférieur, d'une image ronde, homogène, corticale.

— L'examen général montre un foie inchangé, en volume et en consistance.

— L'apparition d'une nouvelle ulcération de la jambe gauche, faisant suite au purpura nécrotique, conduit le malade en Dermatologie (hospitalisation le 30 mai 1961).

Le 17 juillet 1961 : nouveau séjour dans le service, après un séjour de 47 jours en Dermatologie.

Nette amélioration de l'ulcère de jambe ; l'état général est satisfaisant, sans perte de poids mais une anorexie persistante et des troubles digestifs ont fait pratiquer une radiographie de l'estomac dans ce service, celle-ci s'est révélée normale. Elle a également présenté en Dermatologie deux hémoptysies avec douleurs thoraciques à droite et dyspnée.

Le bilan pratiqué en Médecine II montre une bonne stabilisation hématologique (G.R. : 5.000.000/mm³ - hémoglobine : 100 % - hémocrite : 48 % - VS : 4-14, 1 kg, 5,50). Azotémie : 0,75 g % - Glycémie : 1,19 g %.

— Du point de vue rénal, albumine : 1,20 - glycosurie : 0 - culot de centrifugation normal.

— Du point de vue clinique, foie toujours très gros et nettement douloureux. Au niveau des poumons, matité de la base droite avec foyer de râles sous-crépitaux sur la ligne axillaire moyenne. A la radio, aggrandissement et densification de la masse lobaire inférieure droite. La recherche de bacilles de Koch est négative à l'examen direct et après homogénéisation et culture.

Au cours de ce séjour, on a noté une dégradation nette de l'état général, une albuminurie qui monte jusqu'à 3 g (le 21 juillet 1961), mais se maintient par la suite autour de 0,80 g ; l'azotémie reste aux environs de 1 g, montant le 4 août à 1,40 g ; les différents culots de centrifugation sont normaux. Du point de vue sanguin, les globules rouges évoluent entre 5.000.000 et 5.500.000/mm³ avec une VS basse.

Le 1^{er} décembre 1961 : la malade rentre dans le service 15 jours après avoir quitté la Dermatologie où elle était traitée pour ulcère de jambe. Elle présente des vomissements avec intolérance digestive absolue, des douleurs de la région épigastrique et de l'hypocondre droit, de l'asthénie et de l'anorexie. Nous lui avons pratiqué un bilan général.

— Du point de vue hématologique : G.R. : 5.150.000/mm³ - hémoglobine : 103 % - hémocrite : 50 % - VS : 11-30 - IK : 13.- azotémie : 1,90 g % - glycémie : 0,95 g %.

— Du point de vue rénal : albumine : 0,90 ; glycosurie : 0. Culot de centrifugation : absence de cristaux et cylindres, assez nombreuses hématies, quelques leucocytes non altérés, quelques cellules épithéliales.

— Du point de vue digestif, les vomissements ne se reproduisent pas dans le service mais il persiste un état nauséux avec anorexie. La palpation abdominale non douloureuse montre cependant un très gros foie dont le volume reste inchangé.

— Du point de vue pulmonaire : dyspnée d'effort, toux sèche, point de côté droit, douloureux. La malade signale une petite hémoptysie avant son entrée dans le service. A la radio, opacité dense, homogène de la taille d'une mandarine, au niveau du lobe inférieur droit.

Au cours de ce séjour, on note une stabilisation de l'état général,

avec reprise de l'appétit, mais on assiste à une poussée d'insuffisance rénale avec oligurie, azotémie à 1,30-1,40 g %; albuminurie autour de 2 g, l'existence d'un culot de centrifugation riche en hématies et en leucocytes. Un compte d'Addis montre : volume des urines : 125 ml ; hématies/minute : 6.240/mm³ ; leucocytes/minute : 3.840/mm³.

La malade désirant passer les fêtes de Noël dans sa famille, quitte le service le 23 décembre 1961 ; elle y revient le 27 décembre, fatiguée, se plaignant d'une glossite très importante. Le 8 janvier 1961 : décès.

IV — *Les documents anatomo-pathologiques*

Les examens nécropsiques et histo-pathologiques ont été effectués au Laboratoire d'Anatomie pathologique de l'Ecole Nationale de Médecine et du Centre Hospitalier Régional de Dijon (n° C 7788).

A — PROTOCOLE D'AUTOPSIE (D^r DUSSERE)

I) *Aspect du corps :*

- cicatrice de lombotomie droite.
- cicatrice de laparotomie sous-ombilicale.
- ulcère de jambe droite.

II) *Cavité abdominale :*

A l'ouverture, nombreuses adhérences péritonéales, coudant la portion ascendante du côlon droit. Il existe deux petits nodules de la taille d'un noyau de cerise, situés, l'un au niveau du ligament gastrocolique, et l'autre sur la paroi latérale du petit bassin.

- Foie de 1.900 g :

Enorme métastase blanchâtre du volume d'un poing, à contours polycyclique située à la partie postérieure du lobe hépatique droit et envahissant la partie moyenne de la loge rénale droite. A noter un bourgeon néoplasique obstruant la veine cave inférieure dans sa portion rétro-hépatique.

- Rate de 290 g :
Organe ferme, sans suc splénique.
- Pancréas de 60 g :
Aspect macroscopique normal.

III) *Région rétro-péritonéale :*

- Rein droit : absent.
- Rein gauche de 220 g :
Aspect macroscopique strictement normal. Absence de toute métastase.
- Surrénale gauche : autolyse cadavérique marquée.
- Surrénale droite : non trouvée.

IV) *Cavité pelvienne* :

- Utérus et ovaires :
Non trouvés.
- Vessie et rectum :
Normaux.

V) *Cavité thoracique* :

Les plèvres droite et gauche contiennent toutes deux un liquide sérofibrineux estimé à 200 ml environ. La plèvre pariétale droite postérieure et latérale présente entre les 4^{me} et 9^{me} côtes, une dizaine de nodules blanchâtres métastatiques de la taille de cerises, disséminés sur toute la surface et intéressant également la plèvre diaphragmatique et médiastinale.

A gauche, il existe également un nodule de la taille d'un noyau de cerise, situé sur la face postérieure du thorax, au niveau de la 7^{me} côte.

— Le poumon droit de 750 g : est véritablement truffé au niveau des 3 lobes, de nodules métastatiques blanchâtres, dont la taille varie de celle d'un noyau de cerise à celle d'une clémentine. La plus grosse est située au niveau du lobe moyen sous la plèvre.

— Poumon gauche de 720 g : aspect congestif diffus de tout l'organe avec nombreux nodules métastatiques dont la taille ne dépasse pas des grains de café et qui sont répartis sous la plèvre viscérale au niveau des deux lobes pulmonaires.

- Œsophage : aspect macroscopiquement normal.
- Trachée : aspect macroscopiquement normal.
- Cœur de 480 g : aspect macroscopiquement normal.
- Aorte : athérome discret.

VI) *Système nerveux* : Vérification non effectuée.

VII) *Conclusion* :

Métastases multiples des deux plèvres, des deux poumons, du foie et du péritoine, chez une malade opérée en 1949, d'un cancer du rein droit.

B) — ETUDE HISTO-PATHOLOGIQUE (P^r F. CABANNE)

La généralisation métastatique du carcinome à cellules claires du rein est évidente et tous les organes signalés dans le compte-rendu macroscopique sont colonisés par la tumeur sauf le nodule pleural diaphragmatique droit qui semble correspondre à un dépôt fibrineux organisé en un petit massif fibrineux et fibrohyalin.

La tumeur possède partout des aspects caractéristiques : elle est formée de gros éléments clairs, polygonaux par pression réciproque, au noyau arrondi, régulier, granuleux, au cytoplasme optiquement vide, présentant par places de petites traînées ou de petits grains acidophiles.

Ces cellules sont disposées en larges cordons ou travées denses, bordées par de fins capillaires à la lumière dilatée pour réaliser une structure endocrinoïde impressionnante. Les foyers de nécrose sont toujours nombreux et parsemés de noyaux pycnotiques.

Dans les poumons, cependant, l'architecture tumorale se modifie quelque peu et les éléments deviennent beaucoup plus anaplasiques avec une taille plus petite, un noyau hyperchromatique nucléolé et un cytoplasme acidophile. Il importe de signaler par ailleurs que le rein gauche, respecté par le processus tumoral, conserve une allure histologique normale (autant qu'on puisse en juger compte tenu de l'autolyse cadavérique).

Conclusion : Epithélioma rénal à cellules claires. Métastases. Polyglobulie.

OBSERVATION DE MACREZ N° 12

(*B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1958, 74, n° 30/31, 797-798)

Réf. Thèse de Lyon, 1963, n° 40, page 16

Se déroulant sur 16 années, cette observation est intéressante au point de vue du cancer du rein, de ses métastases et de la polyglobulie.

Il s'agit d'un homme de 65 ans, hospitalisé le 17 août 1957, pour une hémiplégie droite, d'installation progressive. Jusqu'à l'âge de 40 ans, le malade jouit d'une santé robuste. En 1941, il subit une néphrectomie pour un volumineux hypernéphrome (Dr GUEULETTE). Aucun incident jusqu'en 1946. A cette date, à l'occasion d'un épisode pulmonaire fébrile et hémoptoïque, on découvre la présence de trois opacités du volume d'une amande, à la région hilare droite et dans le médiastin postérieur ; ces opacités demeurent égales à elles-mêmes jusqu'en 1957, sans autre manifestation que des hémoptysies sporadiques.

Vers 1949, on découvre une polyglobulie, reconnue à propos d'une érythrose des téguments et des muqueuses. On note une splénomégalie (grosse rate dure, bosselée-) ; la numération globulaire est à 5.800.000 g/mm³

D'avril à septembre 1957, se déroulent les péripiéties terminales : douleurs ostéo-articulaires résistant à la Colchicine et à la Delta-Cortisone, font rechercher les métastases osseuses. En fait, sur les radios du 24 mai 1957, se voient des condensations de l'aileron sacré à droite et sur le col fémoral gauche.

En 1957, parésie et paresthésie du membre supérieur gauche apparaissent, ainsi que des troubles psychiques (lenteur d'idéation, troubles de la mémoire, désorientation). L'état général s'altère rapidement avec fonte musculaire impressionnante.

En juillet, hémiparésie droite. Ces troubles neurologiques sont reliés

à la polyglobulie. Malgré l'administration de P32 (4 mc), on note une aggravation.

1^{er} août 1957 : crise comitiale généralisée, l'hémiplégie droite se complète d'une aphasie. On constate le développement des métastases pulmonaires, la polyglobulie est à 6.200.000 g/mm³, en dépit du P32. Elle est traitée par des saignées, sans succès. L'érythrose s'est muée en cyanose, la rate est toujours grosse, la polyglobulie est à 5.380.000 G.R./mm³, pas de stase au fond d'œil, radiographie du crâne normale. L'E.E.G. montre des signes importants de souffrance cérébrale généralisée, à prépondérance hémisphérique (19 août 1957).

Le 23 août, état de mal bravais-jacksonien, avec coma. Au F.O. toujours pas de stase. Décès le 14 septembre 1957, en hyperthermie. Pas de vérification anatomo-pathologique.

C'est la longueur de cette observation qui en est l'aspect le plus remarquable. Notre observation s'en rapproche de ce fait, analysée parallèlement aux autres publications, elle s'en distingue par une évolution extrêmement lente et par une latence radiologique remarquable des métastases (1946-1957).

Conclusion : Epithélioma du rein. Métastases pulmonaires et osseuses. Polyglobulie.

OBSERVATION DE LEVEQUE N° 13

(Thèse Paris, 1958, n° 927, 85 pages)

Réf. Thèse de Lyon, 1963, n° 40, page 18

Malade né le 21 mars 1910.

Le 26 janvier 1954 : consulte pour un point de côté, droit, s'exagérant à la toux et accompagné d'une légère poussée fébrile.

L'examen clinique révèle des signes discrets d'une toute petite réaction pleurale droite, confirmée par l'examen radiologique qui montre une ombre pleurale discrète de la base droite. Cuti positive. Le malade refuse la ponction pleurale et toute thérapeutique.

Juin 1954 : le malade continue de souffrir de la base droite et la douleur irradie vers la fosse lombaire du même côté, mais la réaction pleurale a disparu.

Septembre 1954 : consultation en chirurgie. Une U.I.V. est demandée. Elle montre « des calices moyen et supérieur du rein droit très dilatés. Nécessité d'une pyélographie ascendante » que le malade refuse. Il reprend son travail.

Juin 1955 : état général conservé mais on note une petite hématurie isolée. Une urographie I.V. lui est proposée et acceptée seulement en février 1956. Elle montre « calice inférieur bien imprégné et normal ; le calice supérieur est mal imprégné, de tonalité non homogène,

hypertrophié, distordu, nettement pathologique ; le calice moyen est très peu visible, peu opacifié, comprimé ».

Le malade refuse de nouveaux examens et l'intervention chirurgicale.

Mars 1956 : nouvelle consultation pour hématurie.

L'examen clinique montre une légère érythrocytose perceptible surtout au niveau des lèvres, des pommettes, du pavillon de l'oreille. Pas de dyspnée. Cœur, poumons fonctionnellement normaux, pas de splénomégalie.

Examen hématologique : G.R. : 6.860.000/mm³.

G.B. : 6.800/mm³.

Le 28 septembre 1956 :

Examen hématologique : G.R. : 7.580.000/mm³.

G.B. : 4.800/mm³.

H.B. : 150 %.

Le malade refuse la ponction sternale. Cliniquement, hématurie rare, spontanée, capricieuse. Etat général excellent.

Novembre 1956 : le téléthorax montre un petit infiltrat arrondi de la base gauche. Visible surtout en OAG, interprété comme une métastase de la tumeur rénale.

Mai 1957 : arrêt du travail ; toux, amaigrissement.

A la radiographie : gros infiltrat arrondi de la base gauche. Sur le film de profil, on distingue plusieurs infiltrats arrondis.

Examen hématologique : G.R. : 6.890.000/mm³.

G.B. : 6.200/mm³.

H.B. : 124 %.

L'U.I.V. montre : fonction et morphologie normales à gauche. « La sécrétion rénale droite s'effectue d'une façon non homogène. Le bassin qui s'estompait lors du premier examen, n'est plus qu'à peine visible. Le calice supérieur apparaît très faiblement opacifié, pratiquement invisible ; le calice inférieur est refoulé, l'aire rénale est dilatée ; la distension et le refoulement des calices permettent de constater l'extension des lésions et l'hypertrophie rénale ».

Septembre 1957 : réaction pleurale gauche, les deux champs pulmonaires sont envahis par des infiltrats ronds. Cachexie, douleurs de la base droite et fosse lombaire droite. Pas de splénomégalie ; érythrocytose.

Examen hématologique : G.R. : 6.050.000/mm³.

H.B. : 111 %.

Le malade meurt en novembre 1957.

Contrairement à LEVEQUE, nous ne pensons pas qu'il s'agisse d'une polycythémie vraie, mais bien d'une polyglobulie secondaire à une tumeur rénale. En effet, si l'on tient compte des apports de la littérature, il faut bien admettre qu'il ne s'agit pas d'une polyglobulie primitive. L'hyperplasie de la série rouge est isolée ; il n'y a pas de splénomégalie ; deux signes très importants qui font l'originalité de la polyglobulie secondaire.

Conclusion : Epithélioma du rein. Métastases. Polyglobulie.

POLYGLOBULIES ET HÉMANGIOBLASTOME SOLIDE DU CERVELET (2 OBSERVATIONS)

OBSERVATION N° 1

(BOUSSER J., TCHERDAKOFF P., GABILAN J.C. et CHRISTOL

Réf. *Bull. Méd. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1958, 74 (30-31) : 775-782)

M. Cor..., âgé de 39 ans, entre dans notre service le 13-3-58, adressé par les Drs GUILLAUME et DROGUET.

Les débuts des troubles remontent à 1953-1954. A cette époque, des signes évoquant une hypertension intra-crânienne l'amènent à consulter chez le Pr GARCIN (Hôpital de la Salpêtrière). L'étude clinique et les examens électriques évoquent l'existence d'une tumeur de la fosse postérieure. Une intervention exploratrice (Dr GUILLAUME) montre qu'il s'agit d'un *hémangiome inextirpable de la partie postérieure du cervelet*. Joint à l'aspect d'angiome rétinien gauche à l'examen de fond d'œil, la présence de cette tumeur cérébelleuse fait porter le diagnostic de syndrome de Von Hippel-Lindou.

Une nouvelle intervention est pratiquée le 11 juin 1954 : résection de la lame sus-optique à titre palliatif, qui amène une amélioration des manifestations fonctionnelles d'hypertension intra-crânienne.

Le malade n'est pas revu jusqu'au début de 1958. A ce moment, il consulte à nouveau le Pr GUILLAUME pour une recrudescence des céphalées et des vomissements jointes à une baisse récente de l'acuité visuelle.

Des examens pré-opératoires vont retenir l'attention, montrant une *polyglobulie* à 7.980.000 globules rouges et la présence dans les urines de nombreux cylindres granuleux et de nombreuses hématies. L'étude des antécédents de ce malade ne rapporte rien d'anormal.

L'examen clinique montre un aspect cutané typiquement *érythrémi-que*. La rate n'est pas augmentée de volume, les reins ne sont pas palpables.

Des examens biologiques confirment le diagnostique de polyglobulie:

G.R. : 7.640.000	P.N.
H.B. : 125, %	Eosinophiles : 1
G.B. : 7.200	Basophiles : 2
	Lymphocytes : 17
	Monocytes : 7
	Plaquettes : 241.000

Culot urinaire : présence de cylindres granuleux.

Hématies/minute : 43.260.

Médullogramme : *moelle riche, érythroblastose.*

L'étude de la masse sanguine n'a pu être pratiquée. L'urographie intraveineuse montre des reins augmentés de volume avec étirement des calices, très caractéristiques d'une *polykystose rénale*.

On institue une thérapeutique par des saignées répétées, et le malade est renvoyé aux Dr GUILLAUME le 4 avril 1958 avec un compte de globules rouges à 5.310.000 - G.B. : 5.800 - P.N. : 66 - Eosinophiles : 1 - Lymphocytes : 31 - Monocytes : 2.

Le 25 avril 1958 est pratiquée une exérèse en masse de la tumeur cérébelleuse que l'examen anatomo-pathologique précise être un *hémangio-réticulo-blastome*.

Après des suites opératoires quelque peu orageuses, le patient est transféré dans le service du Pr GARCIN, d'où il sortira en bon état apparent.

La numération-formule pratiquée 3 semaines après l'intervention montrait :

G.R. : 4.080.000.

G.B. : 10.400 avec 80 % de polynucléaires.

Fer sérique : 110 g.

Conclusion : Hémangioréticuloblastome cérébelleux. Polykystase rénale. Polyglobulie.

OBSERVATION N° 2

Thomas A., WALDMANN, Edgar H. LEVIN et MAITLAND, BALDWIN, BETHESDA, MARYLAND. — Polycythémie associée à l'hémangioblastome cérébelleux. Production d'un facteur stimulant d'érythropoïèse par la tumeur. *The American Journal of Medicine*, July 1961, n° 1, vol. XXXI, page 318.

Evolution de la maladie

Le malade, un commerçant âgé de 39 ans, dont on savait qu'il souffrait d'un hémangioblastome cérébelleux récurrent, a été admis au Service Métabolisme de l'Institut National du Cancer le 18 mars 1958, pour études hématologiques. Le malade a été bien jusqu'en 1936 (soit jusqu'à l'âge de 18 ans) ; à ce moment, il fut atteint de maux de tête, de nausées, de vomissements, de troubles visuels et de difficultés pour marcher. Une exploration de la fosse crânienne postérieure a révélé l'existence de trois kystes dans l'hémisphère cérébelleux gauche. Ces kystes ont fait l'objet d'une résection, et l'examen histologique a montré qu'il s'agissait d'hémangioblastomes cérébelleux. Au cours des 13 années suivantes, le

malade a éprouvé une amélioration marquée de tous les symptômes, avec seulement une ataxie minimale comme traces résiduelles.

En 1949, il s'est formé une tache de Mariotte dans le champ visuel inférieur de l'œil droit. On constata un hémangiome de la rétine droite, qui fut éliminé par électrocoagulation. Quatre mois après cette intervention, une récurrence de nausées violentes, de vomissements, accompagnés d'une difficulté d'équilibre, se manifesta. On explora la cavité postérieure, et on enleva les hémangioblastomes cérébelleux des hémisphères cérébelleux gauche et droit. Avant l'intervention chirurgicale, l'hémoglobine était de 18 g pour cent ; le décompte des globules rouges était de 6,1 millions par mm³. Une semaine après l'intervention chirurgicale, l'hémoglobine était de 13,5 g pour cent, et trois semaines après l'intervention chirurgicale, l'hémoglobine était de 12 g. Durant les sept années qui suivirent, le malade a été gêné par une démarche incertaine et par des faiblesses, mais il n'a pas connu d'autres symptômes neurologiques. On ne revit le malade que le 5 mai 1956, à l'Institut National de la Santé, où il se plaignit de névralgies occipitales progressives, d'une intertitude de démarche de six mois de durée, et de nausées, de vomissements, de troubles visuels, de diplopie occasionnelle et de bredouillages pendant les deux semaines qui précédèrent l'admission.

L'évolution antérieure et l'étude des symptômes ont été non-contribuantes. Il n'y avait spécifiquement pas de symptômes suggérant de troubles rénaux, pulmonaires ou cardiaques. La mère du malade est morte d'une tumeur spinale dont l'histologie est inconnue. Le père du malade est mort d'une « attaque » à l'âge de 54 ans. Il n'y avait pas d'autres enfants, ni d'autres parents que la mère, présentant des symptômes suggestifs de la maladie de Hippel-Lindau.

Comme observations physiques positives pertinentes, on a constaté, lors de cette admission, un défaut du champ quadratique nasal inférieur dans l'œil droit, un nystagmus sur le regard latéral et une incoordination de mouvements très marquée sur la gauche. Un examen cérébral minutieux 24 heures après l'administration intraveineuse d'albumine I³¹ et un artériogramme vertébral ont démontré l'existence d'une lésion fortement vasculaire du côté gauche de la cavité postérieure. Au cours de la période s'étendant de janvier 1956 à janvier 1958, on a procédé à trois explorations de la cavité postérieure avec résection partielle de tissu hémangioblastome cérébelleux et à trois ponctions percutanées de kystes cérébelleux afin de soulager les symptômes de pression accrue dans la cavité postérieure. A l'examen pathologique, le tissu de tumeur cérébelleuse ayant fait l'objet d'une résection a révélé de nombreux petits canaux bordés par des cellules endothéliales. Le stroma entre les canaux avait une apparence réticulaire contenant des cellules avec de grands noyaux pâles avec cytoplasme réticulé, ainsi que par des petits noyaux sombres irréguliers ou ovales. Ni figures mitotiques ni pigment sanguin n'étaient présents.

Le malade a été admis au Service Métabolisme de l'Institut National du Cancer le 18 mars 1958, pour études hématologiques, trois mois après sa dernière opération. L'examen physique a révélé un homme mince, bien développé. Sa tension sanguine était de 105/75 mm Hg, son pouls 80, sa respiration 20. Le malade n'avait pas de cyanose ni de symptômes d'œdème ni de claviciformité. L'examen des yeux a révélé un

champ nasal inférieur droit défectueux. Les pupilles étaient égales et réagissaient normalement à la lumière. Il y avait une opacité mi-vitreuse importante dans l'œil droit et une tortuosité marquée des veines rétiniennes. Il n'y avait pas d'anomalies cardiaques ou pulmonaires. Il n'y avait pas de splénomégalie. Il n'y avait pas d'anomalies des nerfs crâniens autres que le champ quadrantique défectueux déjà indiqué et un nystagmus bilatéral sur le regard latéral. La force motrice et la sensation étaient absolument intactes. Les réflexes tendons profonds étaient égaux et actifs. Le malade éprouvait des difficultés pour les mouvements alternés rapides et montrait une déviation de l'index, de l'ataxie et un tremblement intentionnel bilatéralement, mais plus particulièrement marqué sur la gauche. Le malade marchait sur une base large, avec tendance à tomber à gauche.

L'examen de laboratoire pour cette admission a révélé ce qui suit : un hématoците de 58 pour cent, hémoglobine 17,3 g pour cent ; décompte des globules rouges du sang 6.1 millions par mm³ ; décompte des globules blancs du sang 7.500 avec différentiel normal ; décompte des globulines 254.000 par mm³, et décompte de réticulocyte 0,9 pour cent. On n'a pas constaté la présence de quantités notables de méthémoglobine ou de sulfhémoglobine. La saturation oxygène artérielle était de 95 pour cent. La moelle des os a montré une hyperplasie érythroïde avec un rapport myéloïde/érythroïde de 2 à 1. Les résultats de l'analyse d'urine ont été complètement normaux. L'azote urée du sang, le glucose sanguin, le cholestérol, l'agglomération iode protéine, la configuration électrophorétique et les résultats de l'examen des fonctions du foie ont tous été normaux. L'électrocardiogramme et l'électroencéphalogramme se trouvaient dans des limites normales.

La radiographie du thorax et la fluoroscopie n'ont pas révélé d'anomalies pulmonaires ou cardiaques. Aucune pathologie rénale n'a été observée sur deux pyélogrammes intraveineux. Le liquide aspiré de la tumeur cérébelleuse contenait de 4 à 6,1 g pour cent de protéine. La configuration électrophorétique de ce liquide était comparable à celle du sérum du malade.

Etudes spéciales

Méthodes : Le volume total des globules rouges a été mesuré par la dilution de globules rouges autologues échantillonnées avec 100 mc (microns) de Cr51 comme chromate de soude (41). Le Cr51 en excès a été réduit avec 50 mg d'acide ascorbique (42). Le volume de plasma a été mesuré d'après le volume total de globules rouges mesuré et l'hématocrite périphérique. Le reste apparent de globules rouges T 1/2 a été estimé d'après la modification de l'activité spécifique de Cr51 sur la période de un à trente jours après l'infusion. Il n'a pas été fait de correction pour l'éluion de Cr51 à partir des globules rouges apparemment intacts.

Le rendement en fer du plasma et des globules a été mesuré par la méthode pool dynamique simple de Huff et al. (43). Un plasma identique a été échantillonné avec 12 mc (microns) de citrate Fe59 par injection. Les échantillons ont été calculés dans un système de comptoir à scintillation du type puits avec un spectromètre à canal simple avec

une tolérance d'erreur de calcul de 3 pour cent. Une correction a été faite pour la décomposition physique.

Les taux à la surface du corps au-dessus du foie, de la rate et de la tumeur cérébelleuse (faisant alors saillie par un défaut de craniotomie) en raison de Cr51, et au-dessus de la rate, du foie, du sacrum et de la tumeur en raison de Fe59 ont été mesurés par la méthode d'Elminger et al. (44).

L'activité stimulatrice d'érythropoïèse du liquide ventriculaire, du liquide spinal, de l'urine concentrée, du plasma traité et concentré de sujets normaux et du malade a été étudiée par l'essai du rat à jeun pour l'érythropoïétine de Fried et al. (45). Le liquide aspiré à partir de la tumeur cérébelleuse cystique du malade a été également essayé par cette technique : des groupes de sept à dix rats à jeun femelles Sprague Dawley pesant de 140 à 160 g ont été utilisés comme animaux d'essai. Le matériel à essayer a été injecté par injection sous-cutanée 24 heures et 48 heures après le début du jeûne. Du citrate (0,5 mc de Fe59) a été injecté par injection intra-péritonéale à 80 heures. Les rats ont été saignés 16 à 18 heures après l'administration de l'isotope, et l'hématocrite, le décompte de réticulocyte et l'incorporation de Fe59 dans les globules rouges du sang ont été déterminés, en supposant un volume de sang de 5 % du poids du corps pour chaque animal récepteur. Les extraits déprotéinisés de plasma ont été faits selon la méthode de Borsook et al. (46).

Conclusion : Hémangioblastome cérébelleux. Polyglobulie.

POLYGLOBULIE ET CANCER PRIMITIF DU FOIE (2 OBSERVATIONS)

OBSERVATION N° 1

(A. PARAF et M. BRAGARD - *Sem. Hôp. Paris*, mai 1962, 38 (37) : 1638-1643)

M. R... Georges, 49 ans, est hospitalisé le 28 décembre 1960 pour une hépatomégalie avec ictère.

Les premiers troubles remontent au mois d'août 1960 : céphalée fréquente, douleur épigastrique sourde et surtout une asthénie progressivement croissante. Les trois mois suivants, ces troubles s'accroissent : le malade se plaint en outre d'une baisse de l'acuité visuelle, de *crampes* des membres inférieurs, tandis qu'apparaît un ictère léger avec hypercoloration des urines et décoloration des matières ainsi qu'une *couleur érythrocyanique* de la face et des extrémités. On a constaté une polyglobulie à 6.200.000 hématies par mm³.

A noter dans les antécédents, en 1934, un chancre syphilitique de l'amygdale traité pendant cinq ans par l'arsenic puis le bismuth et en 1938 un ictère de type catarrhal. Ethylisme important.

Le 29 décembre 1960, l'ictère est peu intense avec une légère teinte cyanique du visage et des varicosités des pommettes. La langue est carminée, lisse. Le foie est très augmenté de volume, dépassant de 10 cm le rebord costal sur la ligne mamellonnaire ; sa surface paraît régulière, mais sa consistance est très dure ; il est indolore. La rate n'est pas perceptible.

Il n'y a ni circulation veineuse sous-cutanée abdominale, ni ascite. Le reste de l'examen est normal.

Examen du fond d'œil : pupille normale ; artères normales ; pas d'hémorragies ; veines un peu foncées mais non dilatées.

Radiographie pulmonaire normale. Les examens hématologiques confirment la polyglobulie.

Formule leucocytaire : polynucléaires neutres : 70 - eosino : 3 - Reso : 1 - lymphocytes : 19 - monocytes : 1.

Myélogramme (fonction sternale) :

Erythroblastes basophiles : 6.

Polychromatophiles : 2,1.

Oxyphiles : 10.

soit 37 pour 100 éléments des autres séries (5 % des érythroblastes polychromatophiles sont en mitose).

Cellules souches : 2 - myelocytes neutrophiles : 2,3 - eosinophiles : 1 - métamyelocytes neutrophiles : 10 - polynucléaires neutrophiles : 5,2 - eosinophiles : 1 - lymphocytes et lymphocytes jeunes : 6 - histiocytes : 3 - plasmocytes : 2.

Conclusion : *augmentation modérée de la série érythroblastique* avec quelques érythroblastes basophiles à deux noyaux ; prédominance des éléments érythroblastiques jeunes basophiles et polychromatophiles. Série myéloïde normale, mégacaryocytes nombreux à divers stades évolutifs ; plaquettes rares.

TABLEAU 1 (Observation 1)

Hématies	7.650.000/mm ³	
Hémato	63	
Volume sanguin total	5.150 cm ³	4.200 cm ³
Volume plasmatique total	2.350 cm ³	2.650 cm ³
Volume globulaire	2.800 cm ³	1.650 cm ³
Hémoglobine	125 %	
Valeur globulaire	0,87 %	
Fer sérique	70 %	
Sédimentation globulaire	1 heure	0,5 mm
	2 heures	1 mm
	24 heures	11 mm
Réticulocytes	1,9 %	
Leucocytes	6.500/mm ³	
Plaquettes	300.000/mm ³	

Examen fait par le Dr A. COMBRISSE (Centre régional de transfusion sanguine) que nous remercions ici.

Etude de l'hémostase (Dr VERGOZ, Centre régional de transfusion sanguine) :

Plaquettes : 300.000/mm³. Rétraction du caillot un peu diminuée. Complexe prothrombique : méthode globale de Quick : 80 % ; méthode différentielle d'Owren : prothrombine : 70 %, proconvertine : 55 %, proaccéléline : 100 %. Consommation de prothrombine : 60 % (normale : 70 %). Examen thrombodynamographique : diminution de la solidité du caillot. Laparoscopie (Dr A. JOURS) : foie très augmenté de volume surtout aux dépens du lobe droit, de teinte claire tirant sur le rose ; dur à la palpation. La surface est irrégulière, franchement nodulaire à petits nodules sur le lobe gauche, tandis que sur le lobe droit qui descend très bas, latéralement jusqu'à la crête iliaque, les nodules paraissent plus gros.

La vésicule est énorme, arrondie en ballon, de teinte claire, légèrement congestive.

La rate est bien visible, augmentée de volume ; sa couleur foncée contraste avec celle claire du foie.

Petite quantité d'ascite.

Hépatogramme : grand nombre de cellules hépatiques normales avec surcharge pigmentaire cytoplasmique en très gros amas dans certaines cellules.

Présence de cellules hépatiques à gros noyaux dont la chromatine est irrégulièrement disposée et contenant un ou plusieurs nucléoles. Quelques cellules contiennent deux ou trois noyaux. Sur les lames examinées présence d'une cellule monstrueuse avec un énorme noyau contenant de très gros amas chromatiniens irréguliers. Hépatome probable.

Examen histologique du foie (prélevé par ponction biopsie - Dr ETEVÉ) : cirrhose modérée réalisant des bandes irrégulières incomplètes dans lesquelles on ne note guère de néocanaux, ni d'anomalies vasculaires. La sclérose ne s'étend pas au parenchyme des lobules.

Dans ceux-ci, les cellules de Kupffer sont le siège d'une très importante hyperplasie. Il n'y a pas d'érythroblastes dans les sinusoides. Les cellules parenchymateuses dont la bordure réticulinique est particulièrement marquée ont une morphologie nucléaire et cytoplasmique assez atypique : noyaux multiples, volumineux, avec plusieurs nucléoles, dont certains sont hypertrophiés. Dans les noyaux, fréquentes images vacuolaires de la chromatine. Cytoplasmes hypertrophiés et peut-être homogénéisés et éosinophiles.

Grammage du foie à l'or colloïdal 198 (Dr A. DESGREZ, Centre Frédéric-Joliot) : les scintillographies de face et de dos montrent l'hyperplasie des lobes droit et gauche ; de profil, image lacunaire dans le lobe droit.

Epuraison assez lente du colloïde et l'on note un certain degré de fixation extra-hépatique (rate, sternum, bassin...) rappelant ce que l'on rencontre dans les cirrhoses.

Evolution :

L'importance de la polyglobulie nous fit d'abord faire deux saignées de 450 ml le 31 décembre 1960 et le 5 janvier 1961 et ensuite administrer une dose de 2 millicuries de *phosphore* radio-actif (P32) (Centre des isotopes, Hôpital Necker).

Mais l'évolution se précipite : l'ictère devient franc et l'état s'aggrave. Le 16 janvier on note une ascite peu abondante ; le liquide est orangé, trouble, réaction de Rivalta + ; culot hématique contenant 28 lymphocytes, 2 polynucléaires et 60 cellules monocytaires et réticulaires souvent à cytoplasme basophile et à noyaux irréguliers et bourgeonnants.

Le 30 janvier, violentes douleurs de l'hypochondre droit et de la région précordiale et décès.

Autopsie :

Pas d'ascite. Très gros foie de 3 kg. Le lobe gauche a l'aspect cirrhotique à petits nodules. Le lobe droit volumineux est le siège d'un gros néoplasme de la partie supérieure. Thrombose néoplasique des deux veines hépatiques, thrombose partielle de la veine cave inférieure et thrombose de la veine porte ou bile du foie. Les voies biliaires sont

normales. Rate : 600 g. Reins d'aspect macroscopique normal. L'estomac est rempli de sang noir. Présence de varices œsophagiennes. Pancréas : normal. Thorax : petite quantité de liquide dans la plèvre droite. Poumons et cœur sont normaux. Ganglions autour de la bifurcation trachéale.

Examen histologique (Dr ETÉVÉ) :

Foie : cirrhose très importante, diffuse, de type annulaire à nodules de taille moyenne, limités par des bandes scléreuses minces assez richement inflammatoires. Dans les lobes cirrhotiques on est frappé par la morphologie des hépatocytes où l'on note toute une série de figures d'hyperplasie nucléaire et cytoplasmique. Ces images sont très voisines de celles qui sont de nature franchement néoplasique et la limite entre les deux variétés d'éléments est extrêmement difficile à faire tant sur le plan des structures que sur celui de la topographie.

On a l'impression que de nombreux lobules prennent à la périphérie des nodules, isolés par la sclérose, un aspect franchement épithéliomateux massif, à multiples foyers, portant sur tous les lobules cirrhotiques.

Il existe de plus une zone tumorale franche, dans laquelle les éléments épithéliomateux qui correspondent à un hépatome réalisent des travées très longues, de plusieurs assises cellulaires et ont une disposition alvéolaire. On peut cependant affirmer qu'il s'agit d'un hépatome dans l'ensemble à différenciations hépatocytaires. Il faut noter une grande quantité de figures d'envahissement des voies veineuses dans les espaces portes.

— Rate : aplasie légère des centres lymphoïdes et congestion positive de la pulpe rouge dont les cellules réticulaires sont un peu hyperplasiées.

— Cœur et reins : normaux.

Ajoutons que tant sur les frottis que sur les coupes histologiques de foie, de rate, de ganglions et de reins nous n'avons pas trouvé de foyers hématopoïétiques, en particulier pas de foyers érythroblastiques.

Conclusion : Hépatome malin greffé sur cirrhose. Polyglobulie.

OBSERVATION N° 2

(PARAF A. et BRAGARD M.

Sem. Hôp. Paris, mai 1962, 38 (37) : 1638-1643)

M. G., Germain, 64 ans, est hospitalisé le 18 septembre 1961, envoyé par le Dr COURTIAL pour une hépatomégalie.

Depuis 2 ans, ce malade se plaint de douleurs abdominales diffuses qui se sont accentuées au début de l'année 1961. En mars 1961, on découvre l'hépatomégalie. En juillet, des radiographies de l'estomac ne montrent qu'un effilement de la grosse tubérosité par une compression extrinsèque ; les radiographies du côlon sont normales.

Le 19 septembre, le malade est asthénique, anorexique, amaigri (amaigrissement de 23 kg depuis janvier 1961) et se plaint d'une pesanteur abdominale permanente. Le foie est très augmenté de volume : il dépasse de 13 cm le rebord costal sur la ligne mamelonnaire, il est dur, fixé. *La rate n'est pas perceptible*. Le reste de l'examen est normal.

L'examen du fond d'œil : papilles normales, artères à reflet accentué : pas de signe du croisement, ni hémorragie, ni exsudat ; veines turgescents.

Radiographie pulmonaire normale.

Réaction de Bordet-Wassermann négative. Azotémie : 0,20 %.

Les examens hématologiques montrent l'existence d'une polyglobulie.

Etude de l'hémostase (Dr VERGOG, Centre régional de transfusion sanguine) :

Plaquettes : 710.000/mm³ le 28 septembre ; 435.000/mm³ le 3 octobre.

Complexé prothrombique (méthode globale de Quick) : 67 % ; méthode différentielle d'Owren ; prothrombine : 68 % ; proconvertine : 68 % ; proaccéléline : 100 %. Tolérance à l'héparine normale.

Laparoscopie (Dr P. RICORDEAU) : foie très augmenté de volume, bourré de nodules tumoraux de taille variable dont le plus gros est de celle d'une orange siège dans le lobe gauche. Ces nodules semblent hyper-vasculaires et celui du lobe gauche est rouge.

Hépatogramme (ponction à l'aiguille fine d'un nodule du lobe droit) : quelques cellules hépatiques normales, le cytoplasme de certaines d'entre elles est surchargé de liquides. Très nombreux placards faits de gros noyaux irréguliers contenant plusieurs petites vacuoles ou une grosse vacuole unique. Pas de crythroblastes sur les lames examinées.

Grammage du foie à l'or colloïdal 198 (fondation Curie) ; très importante hépatomégalie avec répartition hétérogène de l'activité. Sur la gammagraphie de face, image lacunaire du lobe gauche, zone de moindre densité bordant la partie inférieure du foie et lacune supéro-externe.

De nouvelles radiographies de l'œsophage et de l'estomac montrent un refoulement et un aplatissement de la grosse tubérosité et du corps gastrique par une masse de l'hypochondre gauche.

Une urographie intra-veineuse est faite en raison de la polyglobulie : elle montre une ptose rénale bilatérale mais sans anomalie caliciale.

L'état du malade s'aggrave rapidement et le décès survient le 26 octobre.

Autopsie : petite quantité d'ascite. Enorme foie dont la face est parsemée de nodules blanchâtres. Le lobe gauche, volumineux, est totalement envahi par la tumeur. La rate, augmentée de volume, contient un

gros nodule néoplasique nécrotique. Le tube digestif, dans sa totalité est normal.

Le thorax est normal, les reins, les surrénales ont un aspect macroscopique normal.

Examen histologique (Dr J. ETÉVÉ) :

Foie : les prélèvements histologiques effectués en plusieurs zones montrent que les nodules sont constitués par un tissu tumoral malin. Celui-ci est constitué de travées épithéliomateuses soutenues par une fine trame fibreuse.

Ces travées sont composées d'éléments cellulaires à très volumineux noyaux monstrueux, parfois à plusieurs noyaux et ces travées sont tantôt pleines, tantôt et souvent les cellules tumorales se regroupent autour d'une lumière centrale dans laquelle s'accumule une substance de sécrétion amorphe, dont le caractère histochimique est celui du pigment biliaire. Cette biligénèse intra-tumorale identifie la tumeur comme une tumeur primitive du foie à type d'hépatocholangiome.

Il existe par ailleurs de très importantes lésions du parenchyme hépatique en dehors des zones tumorales, les lésions résultant à la fois de compressions multiples intra-hépatiques et d'une importante surcharge graisseuse.

Rate : le nodule tumoral reproduit la structure de l'hépatocholangiome avec la biligénèse intra-tumorale. Dans les zones non envahies par le processus tumoral, on note une congestion passive de la pulpe rouge.

Reins et surrénales : normaux.

Notons que dans aucun organe nous n'avons trouvé de foyers hémato-poïétiques et en particulier *pas de foyers érythroblastiques*.

Conclusion : Hépatocholangiome malin primitif. Polyglobulie.

POLYGLOBULIE ET CANCER PROSTATIQUE (1 OBSERVATION)

OBSERVATION

LEVRAT M., M^{lle} LANTERNIER et MOREL P. — Maladie de Vaquez symptomatique d'un cancer de la prostate à marche lente avec métastases osseuses. Guérison de la polyglobulie par le traitement hormonal du cancer. *Lyon Médical*, 11 juin 1950, 182 (26) : 432-435.

Il s'agit d'un malade de 70 ans à l'état général excellent, sans antécédents notables, indemne d'alcoolisme et de syphilis. Il présente depuis dix ans un syndrome prostatique avec dysurie intense dès le début. Il est à noter cependant que le Dr LEMONNIER, de Roanne, consulté en 1939, refusa l'intervention. Deux ans plus tard, apparut la rétention complète ; actuellement le malade se sonde régulièrement quatre à cinq fois par jour.

Depuis deux ans environ, il se plaint en outre de douleur dans la hanche gauche avec irradiations dans la cuisse et la jambe exacerbées par la marche et la fatigue, mais cédant au repos.

Depuis quelques mois, l'entourage remarque la *coloration normalement rouge du visage*. Le malade se plaint de vertiges, de mouches volantes, de bourdonnements d'oreille, et il a présenté quelques épistaxis.

Ce sont surtout ces signes fonctionnels qui l'amènent au Dr LEVRAT en juin 1949, après une numération faite à Roanne qui montre :

Globules rouges	6.700.000
Globules blancs	12.000
et une formule avec	
Polynucléaires neutrophiles	83 %
Polynucléaires éosinophiles	3 %
Lymphocytes	7 %
Monocytes	7 %

A l'entrée : l'état général est très satisfaisant, le malade ne se plaint ni d'asthénie, ni d'anorexie.

A l'examen :

1° au point de vue urinaire :

Le toucher rectal montre une grosse prostate de la taille d'une orange, avec un noyau médian très dur, d'allure néoplasique certaine et d'autres noyaux plus petits paraissant dans la loge prostatique. Le Dr PERRIN, consulté, pense à un cancer de la coque, surajouté à un adénome.

Des urines, macroscopiquement purulentes, contiennent :

Albumine : 0,60.

Un culot assez important, formé de leucocytes altérés, de cristaux d'urates et de germes mobiles.

2° au point de vue osseux :

La hanche est souple : il n'y a pas de limitation des mouvements, pas de points douloureux précis.

La radiographie du bassin montre une lacune au niveau de la tête fémorale, à l'emporte-pièce.

L'activité phosphatasique (acide est de 159 unités).

La radiographie du bassin montre une lacune au niveau de la tête fémorale, à l'emporte-pièce.

L'activité phosphatasique (acide est de 159 unités Berger, donc légèrement augmentée).

3° au point de vue sanguin :

On est frappé par le teint érythémique du malade, dont les lèvres sont violacées, les yeux injectés, les muqueuses carminées.

Le foie n'est pas perçu, mais la rate est très nettement accrochée au rebord costal.

L'examen sanguin montre :

Globules rouges	7.150.000
Globules blancs	7.100
Valeur globulaire	0,98

La formule leucocytaire est normale, mise à part une polynucléaire à 80 %, mais il n'y a pas de myélocytes, ni d'érythroblastes. Le myélogramme montre une moelle riche, avec :

— Une érythroblastose importante à 35" avec une augmentation portant surtout sur les proérythroblastes (4,%) et les érythroblastes orthochromatiques (16 %).

— Une éosinophilie marquée (12,%).

— Une plasmocytose normale.

— Pas de cellules néoplasiques.

Les examens cardiaque, pulmonaire et neurologique sont négatifs. La tension artérielle est à 15,5/8.

Il fut fait un dosage de cholestérol à 1 g à 32% ; glycémie 1,01 %. Les réactions de Bordet-Wassermann, Kahn, Meiniche sont négatives. Dans cette observation, trois points nous ont frappé :

— La lenteur d'évolution du cancer de la prostate. Il peut s'agir d'un cancer greffé sur la coque, coexistant avec un adénome. Ceci daterait d'au moins déjà deux ans, début des premiers signes cliniques des métastases osseuses. Il nous paraît plus vraisemblable d'admettre un cancer à marche très lente s'étendant sur dix ans. Le refus d'intervention du Dr LEMONNIER, il y a dix ans, ne nous paraît pas négligeable.

— L'absence d'infection notable, malgré les sondages multiquotidiens.

— Enfin, surtout la polyglobulie avec splénomégalie concomitante réalisant le tableau clinique d'une maladie de Vaquez.

Envisageant l'hypothèse d'une polyglobulie secondaire au cancer. On ne fait aucun traitement de cette polyglobulie. On soumet le malade à 30 milligrammes de distilbène par jour, associé à la thiazomide contre l'infection urinaire.

Dès le 15 juin, date du départ, le malade signale une amélioration nette des douleurs du membre inférieur gauche.

En octobre, le malade revient se montrer : tous les symptômes présentés ont régressé. Il urine normalement sans besoin de la sonde, sauf quelquefois la nuit. La prostate a la taille d'une petite mandarine, sans noyau perceptible. Il n'a plus que de rares et très légères crises douloureuses de la hanche gauche. Mais, en outre, il a repris un teint normal ; il n'a plus de vertiges, ni de troubles oculaires. La rate n'est plus perçue. Très satisfait, il déclare que tous ces symptômes ont rétrogradé parallèlement.

La numération globulaire confirme la guérison de la polyglobulie :

Globules rouges	4.750.000
Globules blancs	22.000

Le malade est enfin revu le 22 mars 1950 en bonne santé. Il prend 10 milligrammes de distilbène par jour depuis le mois d'août sans interruption. On note, sous l'influence de ce traitement, une mélanodermie de la verge et des mamelons.

Il continue à uriner normalement sans l'aide de la sonde. Au toucher rectal, on sent la prostate qui est toujours grosse, mais les ailerons latéraux sont moins indurés que précédemment. Les douleurs osseuses ont pratiquement disparu et le malade ne se plaint que de crises douloureuses au pied droit, qui remontent à trois mois environ. L'examen de la jambe permet de sentir les pulsations de l'artère tibiale postérieure, mais le pouls de la pédieuse n'est pas perceptible. Les oscillations semblent normales et il doit s'agir de troubles vaso-moteurs imputables à une artérite.

La numération ne montre pas de grosses modifications du nombre des globules rouges qui sont à 4.800.000, bien que l'on ait pu noter une coloration un peu plus foncée qu'en octobre du visage et des extrémités.

Conclusion : Epithélioma prostatique. Polyglobulie.

POLYGLOBULIE RÉACTIONNELLE
AU COURS D'UN NÉOPLASME DE L'ESTOMAC
AVEC MÉTASTASE HÉPATIQUE.
MYÉLOGRAMMES (1 OBSERVATION)

OBSERVATION

(G. ROMAGNY, J. VIALIER et H. BLANCHARD)

Lyon Médical, 1941, 166, pp. 785-790)

Un homme de 38 ans, Joseph R..., souffrant depuis 1930 d'un syndrome douloureux épigastrique tardif, a été opéré en 1937 avec le diagnostic de perforation d'ulcère.

Depuis, les gastralgies avec parfois méléna se sont reproduites pour faire place dans ces derniers mois à une pesanteur vague avec anorexie et amaigrissement.

L'examen clinique décèle, en dehors d'une albuminurie légère, deux ordres de symptômes :

1° Une masse épigastrique volumineuse, très dure, irrégulière, dont le bord inférieur se prolonge dans l'hypochondre droit.

Elle ne semble pouvoir être autre chose qu'un *gros foie marronné* par néoplasme secondaire.

En effet, deux radioscopies faites à un mois et demi d'intervalle montrent, en aval de la gastro entéro-anastomose qui assure seule l'évacuation gastrique, *un aspect flou et lacunaire de toute la région prépylorique*.

2° Une *érythrose* marquée du visage prenant certains jours et en particulier après l'ingestion alimentaire, une teinte presque cyanique. Au dire du malade, on apparition est récente : trois à quatre mois seulement. Elle s'accompagne parfois de *céphalées*, de *crampes* vagues dans les jambes, de douleurs diffuses thoraciques, pelviennes et, dans les membres inférieurs, du côté gauche en particulier.

Divers examens ont été pratiqués (radiographies osseuses, myélogramme, splénogramme, formule sanguine...) sur lesquels nous revenons plus loin.

Notons simplement pour le moment que la numération a donné :

— Le 14 mars 1941 :

Hématies	6.700.000
Leucocytes	6.700

— Le 2 avril 1941 :

Hématies	7.300.000
Leucocytes	7.000

Tels sont les faits ; il est évident qu'en dehors de tout contrôle anatomique l'observation reste incomplète.

Aussi, avant de centrer le débat sur les rapports étiologiques et pathogéniques de la polyglobulie avec le néoplasme gastro-hépatique, discuterons-nous rapidement le diagnostic lui-même :

1°. S'agit-il bien d'un néoplasme secondaire du foie ?

L'énorme masse de l'hypochondre droit élimine par son siège, sa forme et son volume toute idée d'une origine non hépatique (périgastrique par exemple).

Son caractère nettement marronné, la lacune pylorique, les antécédents gastriques : s'agissait-il déjà lors de la perforation en 1937 d'un néoplasme secondaire, malgré la négativité de deux réactions de Weber dans les selles ?

Par ailleurs, ce malade ne présente aucun stigmate de bacillose ni d'éthylisme. Malgré la négativité du Wassermann, un traitement spécifique fut tenté sans aucun résultat ; il en fut de même du traitement d'épreuve à l'émétine.

2° La polyglobulie est-elle secondaire au néoplasme ?

Ce qui est certain, c'est que le teint érythémique remonte à trois ou quatre mois au maximum. On peut évidemment penser à une coïncidence intercurrente, mais la chronologie plaide en faveur d'un rapport de cause à effet.

3° Quelle en est la pathogénie ?

Ici, nous ne pouvons qu'énumérer des hypothèses, de la moins probable à celle qui nous paraît la plus admissible.

Voici tout d'abord les données des examens de sang et des myélogrammes :

Formules sanguines :

— le 14 mars 1941 :

Polynucléaires neutrophiles	80 %
Polynucléaires éosinophiles	1 %
Polynucléaires basophiles	0 %
Lymphocytes	12 %
Monocytes	7 %

— le 3 mai 1941 :

Polynucléaires neutrophiles	76 %
Polynucléaires eosinophiles	2 %
Polynucléaires basophiles	0 %
Lymphocytes	10 %
Monocytes	12 %

Pas de formes anormales dans la série blanche. Pas d'hématuries nucléées, ni à corps de Joly.

Myélogrammes :

— le 3 avril 1941 :

Hémohistioblastes	0	
Hémocytoblastes	1,5	
Myéloblastes	1	
Promyélocytes neutrophiles	0,5	
Myélocytes neutrophiles	15	
Métamyélocytes neutrophiles	11	
Polynucléaires neutrophiles	27	
Myélocytes eosinophiles	2	
Polynucléaires neutrophiles	3,5	
Erythroblastes basophiles	4	60,5 %
Erythroblastes polychromatophiles	10	
Erythroblastes orthochromatophiles	20	
	34	34 %
Lymphocytes	5	
Monocytes	0,5	
	5,5	5,5 %

Rapport G/E : 1,8

— le 12 mai 1941 :

Hémohistioblastes	1	
Hémocytoblastes	1	
Myéloblastes	1,3	
Promyélocytes neutrophiles	2,6	
Myélocytes neutrophiles	11	
Métamyélocytes	13	
Polynucléaires neutrophiles	38,3	
	67,3	67,3 %
Myélocytes eosinophiles	1,3	
Polynucléaires eosinophiles	2,3	
	3,6	3,6 %

Erythroblastes basophiles	2,6	
Erythroblastes polychromatophiles	7,3	
Erythroblastes orthochromatophiles	15	
	25	25 %
Lymphocytes	5 %	
Rapport G/E	2,8	

Donc, si le premier montre une excitation érythropoïétique, le second est sensiblement normal.

Au terme de cet exposé d'observations données à titre d'exemple, nous dresserons un tableau des polyglobulies rencontrées au cours de l'évolution des tumeurs dans la littérature.

I - Tumeurs malignes:

1 - Cancer du rein:

Cancer du rein à cellules claires.

Cystadenocarcinome papillaire (DAMON).

Fibromyosarcome (LAWRENCE).

Néphroblastome de l'enfant.

2 - Hemangioblastome solide du cervelet:

Autres tumeurs nerveuses:

Craniopharyngiome.

Méningiome.

Adénome hypophysaire eosinophile.

Tumeur de la base du III^{me} ventricule.

Métastases (d'un hypernephrome).

3 - Cancer du foie (hépatome avec ou sans cirrhose).

4 - Cancer du corps thyroïde (LAWRENCE et J. BERNARD).

5 - Cancer de l'estomac (ROMAGNY, VIALBER, BLANCHARD).

6 - Cancer de la prostate (LEVRAT, LAUTERMIE, MOREL).

7 - Cancer de la vessie (DELINOTTE).

8 - Phéochromocytome (BRADLEY et coll., HOREAU et coll.).

9 - Myélome multiple (LAWRENCE et ROSENTHAL).

II - Tumeurs bénignes et lésions pseudo-tumorales:

1 - Au niveau du rein.

Adénome du rein - Hémangiome.

Hydronephrose - Kyste solitaire - Polykystose rénale.

2 - Fibromyomes utérins (CAZAL).

3 - Hamartome du foie (ROBBINS et LEVINE).

ETUDE CLINIQUE DE LA POLYGLOBULIE DES CANCERS

I — ETIOLOGIE GENERALE

La fréquence de l'association est appréciée de façon comparable par les auteurs. En ce qui concerne le cancer du rein, l'association dans le cadre général des polycythémies représente 2 % alors que la fréquence de l'hypernéphrome est de 3/100.000 de la population : les chiffres parlent eux-mêmes. Inversement la fréquence de la polyglobulie chez les malades atteints de cancer du rein est de 2 à 3 % (VIDEBAECK : 1,6 % - BERGER : 1,8 % - DAMON : 2,6 % - LAURENCE : 1,2 % - J. BERNARD : 2 %).

Plus fréquente encore est l'association avec l'hémangioblastome solide du cervelet dont 20 % se compliquent de polyglobulie.

Les chiffres de l'association sont beaucoup moins significatifs pour les autres cancers, mis à part peut-être les cancers thyroïdiens et les cancers primitifs du foie avec ou sans cirrhose. L'âge n'intervient pas et les polyglobulies tumorales s'observent tout au long de la vie (la thèse de ROY signale un cas de polyglobulie avec tumeur de Wilms chez l'enfant).

Par contre le sexe masculin est intéressé par les 3/4 des cas.

II — LES MODES DE DEBUT DE L'AFFECTION

L'entrée du sujet dans la maladie est variable. Parfois les signes ressortissent à la polyglobulie, alors que d'autres cas sont dépistés grâce aux symptômes propres à la tumeur. Assez souvent le malade

est adressé de façon expresse pour polyglobulie, évoquée sur l'érythrose du visage et les signes de pléthore cérébrale, les troubles digestifs. Au contraire des douleurs, des hématuries, des signes d'hypertension intracrânienne peuvent amener à consulter. Plutôt que de décrire de façon artificielle des formes hématologiques, urologiques, neurologiques, etc... nous ferons une étude analytique des divers symptômes en mettant l'accent sur ceux qui, atypiques ou insolites, doivent attirer l'attention et faire rechercher l'association polyglobulie-cancer dans un sens ou dans l'autre.

III — LES SIGNES CLINIQUES DE POLYGLOBULIE

Ils sont comparables à ceux que l'on observe dans la maladie de Vaquez.

1 - L'érythrose est le signe le plus démonstratif, d'intensité variable. Elle touche les téguments et surtout la face, qui est rouge pourpre, ainsi que les extrémités des membres. Elle s'accompagne souvent de dilatation des vaisseaux superficiels avec varicosités de la face. Les muqueuses sont aussi intéressées et prennent une teinte carminée bien vue au niveau de la bouche, des papilles linguales, des conjonctives bulbaires et palpébrales qui sont injectées de sang et parcourues d'un fin réseau vasculaire. L'examen du fond d'œil objectera parfois une papille rouge sombre, une rétine gris nacré et des veines dilatées tortueuses, lie de vin avec parfois des suffusions hémorragiques: la précocité des signes du fond d'œil les rend précieux.

2 - Les manifestations fonctionnelles n'ont qu'une valeur d'orientation et anecdotique. Nous les citerons car certaines s'intriquent parfois avec les signes propres du cancer et peuvent alors être troublantes.

Les troubles nerveux sont représentés par des céphalées, vertiges, troubles visuels (baisse de l'acuité, brouillards, amaurose transitoire) et peuvent en imposer pour une hypertension intracrânienne.

Des algies diverses avec paresthésies des extrémités peuvent s'intriquer avec ou poser le problème d'une polynévrite paranéoplasique incipiens.

Des troubles psychiques avec irritabilité, instabilité, des troubles neurovégétatifs (hyperhydrose, soif, boulimie) ont été observés.

Les troubles cardiovasculaires sont assez rares, à type de douleurs érythromélalgiques, claudication intermittente, hypertension artérielle de rencontre. Les thromboses et les hémorragies sont rares, si l'on met à part les hématuries dans le cancer du rein.

Le prurit est le plus souvent absent, les autres manifestations cutanées objectives contingentes.

IV — LES SIGNES HEMATOLOGIQUES SPECIAUX DES POLYGLOBULIES TUMORALES

1 - Les globules rouges.

La polyglobulie est admise à partir de 5 millions/mm³ chez la femme et 5 millions 1/2 chez l'homme. En fait, les manifestations fonctionnelles apparaissent au-dessus de 6 millions 1/2 en général.

Des chiffres de plus de 10 millions/mm³ ont été rapportés (VIDE-BAECK). La présence d'érythroblastes et de réticulocytes dans le sang circulant est exceptionnelle. Le diamètre des hématies est normal, parfois macrocytaire. Le taux de l'hémoglobine est parallèlement augmenté, et la valeur globulaire reste normale. Il s'agit d'une polyglobulie absolue avec augmentation de la masse sanguine, mais malgré tout l'hématocrite est élevé. L'épreuve au chrome radioactif montre un volume globulaire élevé.

Il n'y a pas de signes d'hémolyse et la coagulation se fait normalement.

2 - Les leucocytes sont en nombre normal ou un peu augmenté. La formule est inchangée mise à part une légère polynucléose possible.

3 - Les plaquettes, d'aspect habituel normal, sont voisines de 300.000/mm³ ou ne s'élèvent que très modestement au-dessus de ce taux.

4 - Le médullogramme retire une moelle riche avec érythroblastose augmentée mais intégrité des autres lignées. L'hyperplasie du tissu érythropoïétique reste isolée.

5 - La palpation de la rate montre exceptionnellement une splénomégalie. Celle-ci n'est signalée par les auteurs que dans 15 % des

polyglobulies tumorales. De même la recherche d'une grosse rate par autogammagraphie s'est révélée négative aux auteurs qui l'ont pratiquée. L'hépatomégalie est également absente, mis à part le cas de gros foie marronné métastatique.

6 - La vitesse de sédimentation, classiquement très basse en cas de polyglobulie, est ici paradoxalement augmentée et peut atteindre 10 à 15 % au lieu de 1 à 2 % habituellement notés lors des polyglobulies.

7 - Enfin signalons que pour certains auteurs l'élévation des alpha-2-globulines serait assez particulière aux polyglobulies tumorales.

Ces divers stigmates hématologiques éloignent la polyglobulie des cancers de celle de la maladie de Vaquez, comme nous le verrons au chapitre du diagnostic différentiel, ainsi que de certaines autres polyglobulies secondaires.

V — NEOPLASIE EVENTUELLE

Un peu artificiellement nous dirons maintenant quelle est la marche à suivre pour déceler une néoplasie éventuelle chez un polyglobulique, en tenant évidemment compte de la fréquence des tumeurs rencontrées :

1 - Le cancer du rein : Nous avons vu que dans 2 à 3 % il se complique de polyglobulie. Il s'agit en général d'un hypernéphrome de Gravitz, cancer à cellules claires, ce qui ne doit pas étonner puisque cette forme histologique représente à elle seule les 2/3 des néoplasies rénales (PLAUCHU et POTTON). Disons d'ailleurs qu'il ne s'attache aucune particularité histologique au rein tumoral polyglobulique. Le cancer du rein devra être recherché lors d'une polyglobulie devant la constatation d'une hématurie ou d'une tumeur d'une fosse lombaire.

L'hématurie est en effet le signe capital avec ses caractères bien connus d'hématurie cancéreuse : survenue inopinée, capricieuse, récidivante, totale, indolore, rebelle aux traitements symptomatiques. Sa survenue est au premier chef insolite dans le cadre d'une polyglobulie car elle est exceptionnelle dans la maladie de Vaquez où s'observent plutôt un albuminurie simple par troubles circulatoires rénaux et exceptionnellement des atteintes de type néphrite ou néphrose. L'hé-

maturie peut s'associer à des douleurs déjà très évocatrices: colique néphrétique, douleur lombaire unilatérale ou en ceinture. La constatation de l'hématurie devra faire rechercher un gros rein, qui pourra d'ailleurs être retrouvé même en l'absence de saignement avec des signes caractéristiques de contact lombaire au palper bimanuel de Guyon, avec mobilité respiratoire et sonorité colique prétumorale. Le diagnostic sera affirmé par les examens complémentaires: UIV, UPR, voire artériographie rénale. La découverte d'une métastase osseuse est d'une grande valeur d'orientation vers un cancer du rein.

2 - L'hémangioblastome solide du cervelet: Devant une polyglobulie comportant les caractères que nous avons indiqués, si l'examen urologique est négatif, on est en droit de rechercher systématiquement un hémangioblastome du cervelet. L'association est en effet statistiquement fréquente (20 % des cas) même si une telle tumeur est rare. D'ailleurs les signes d'hypertension intracrânienne attirent souvent l'attention: céphalées, vomissements, vertiges. La stase du fond d'œil n'est comparable à la cyanose rétinienne de la polyglobulie qu'à un examen superficiel.

C'est dire que devant ces signes d'orientation devront être pratiqués: fond d'œil, EEG, éventuellement artériographie ou ventriculographie. Il faut connaître toutefois la possibilité de métastase cérébrale d'un cancer du rein, ainsi que celle de maladie de Von Hippel Lindau avec angiomatose rétinienne, hémangioblastome du cervelet et lésion rénale.

3 - Les autres tumeurs malignes sont trop peu souvent en cause pour que nous nous étendions sur leur recherche. Toutefois, lors même de l'examen clinique, il peut être donné de noter une hépatomégalie que la laparoscopie et la ponction biopsie montreront être un hépatome avec ou sans cirrhose, ou bien de retrouver l'induration ligneuse du cancer thyroïdien exploré ensuite à l'iode radioactif. Ainsi l'on est en présence d'une polyglobulie de caractères particuliers, qui permettent de le rapporter à un cancer connu ou invitent à rechercher ce dernier. Rappelons ces caractères spéciaux: atteinte exclusive de la série rouge avec érythroblastose médullaire isolée, absence de splénomégalie et d'hépatomégalie, élévation modérée mais paradoxale de la vitesse de sédimentation et des α_2 globulines. Brièvement, nous envisageons le diagnostic différentiel pour placer la polyglobulie tumorale dans le cadre général des polycythémies primitives et secondaires.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE LA POLYGLOBULIE TUMORALE

I. — La maladie de Vaquez, polyglobulie primitive: Les signes cliniques sont comparables avec l'érythrose et les divers troubles fonctionnels. Mais la splénomégalie, les examens hématologiques qui permettent de montrer l'association à l'augmentation des globules blancs et des plaquettes avec polynucléose neutrophile, le médullogramme hyperplasique et surtout hyperérythroblastique, avec souvent aspect de panmyélose sont caractéristiques. Toutefois actuellement il semble que l'on ait tendance, avec M. REVOL, à faire de la maladie de Vaquez un syndrome compensateur ou réactionnel cryptogénétique, bien différent du cadre des syndromes myéloprolifératifs d'essence maligne.

II. — Les autres polyglobulies secondaires surviennent dans un cadre étiologique évocateur dont elles ne forment habituellement qu'un épiphénomène.

1 - Les hypoxémies chroniques d'origine respiratoire sont la cause la plus fréquente. Le stigmate pratiquement pathognomonique est la désaturation oxyhémoglobinée du sang artériel, au-dessous de 85 %, avec augmentation à la $p\text{CO}_2$ au-dessus de 50 mm HG.

Diverses causes d'importance variable sont à envisager:

— La bronchoempysème par bronchite chronique descendante ancienne est la plus fréquente (85 % des cas).

— Les emphysèmes secondaires scléroatrophiques, ou vicariants des dysmorphies thoraciques sont plus rares.

— Enfin il peut s'agir exceptionnellement d'une fibrose pulmonaire primitive (bloc alvéolocapillaire), d'un anévrysme artérioveineux pulmonaire, d'une hypoventilation d'origine centrale. Le même mécanisme éclaire la pathogénie de la polyglobulie des altitudes.

2 - Les causes cardiovasculaires sont plus rares. A côté des cardiopathies congénitales cyanogènes, il faut citer certaines cardiopathies acquises: rétrécissement mitral et cœur pulmonaire chronique où l'on retrouve le mécanisme de désaturation oxyhémoglobinée à la base de l'hypertension artérielle pulmonaire comme de la polyglobulie.

3 - Les polyglobulies toxiques sont aussi classiques que rares, l'oxyde de carbone, l'aniline, les nitrites, l'arsenic, le phosphore, le cobalt ont été incriminés.

4 - Les polyglobulies d'origine splénique ne représentent qu'un cadre très restreint, après tuberculose splénique, ecchinococcose splénique ou splénectomie. Nous en rapprocherons les polyglobulies des infections chroniques qui sont très rares.

En somme, lors de la découverte d'une polyglobulie ayant les caractères que nous avons définis, le problème est celui de la découverte du cancer causal.

PATHOGENIE

L'étude de la pathogénie des polyglobulies tumorales nous semble légitime. Les chiffres statistiques d'association polyglobulie et cancer du rein, ou polyglobulie et hémangiome solide du cervelet permettent en effet d'éliminer une coïncidence fortuite comme nous l'avons dit.

I — Nous rappellerons brièvement les données actuellement admises sur la physiologie de l'érythropoïèse et en particulier sur sa régulation. Ces données sont souvent difficiles à dissocier des constatations faites au cours des polyglobulies tumorales.

L'étude quantitative de l'érythropoïèse chez l'homme s'appuie sur deux méthodes usuelles: la numération des réticulocytes circulants et l'appréciation du taux des érythroblastes médullaires, et sur une méthode certes plus précise mais de réalisation plus délicate: l'étude de l'incorporation médullaire puis globulaire du fer radioactif. Cette dernière technique permet de connaître la quantité exacte d'hémoglobine synthétisée par jour. Chez l'animal sont aussi utilisés le fer radioactif, le blocage des mitoses par la colchicine ou la radiothérapie, l'autoradiographie. Nous ne discuterons pas de l'origine des cellules normoblastiques: cellules réticulaires de la moelle pour les classiques, lymphocyte médullaire pour YOFFEY. Rappelons les phénomènes parallèles de la synthèse de l'hémoglobine et des hématies porteuses du pigment, leur libération ou cytodiabase.

C'est aux mécanismes régulateurs de l'érythropoïèse qu'il faut faire appel pour tenter d'élucider le problème de la pathogénie des polyglobulies tumorales. Ces mécanismes sont mal connus.

Pour OSGOOD, deux ordres de facteurs se complètent. Le principal (qui reste hypothétique) serait l'inhibition par les cellules-filles de la différenciation des cellules-mères. Les facteurs secondaires qui jouent

raient sur le microenvironnement cellulaire seraient hormonaux, neurogènes, comprendraient le pH local, le flux sanguin local, la pression locale en O₂ et CO₂. Ces facteurs auraient une action transitoire. Parmi eux, le mieux connu reste le facteur érythropoïétique plasmatique.

CARNOT et DEFLANDRE ont les premiers en 1906 démontré l'activité érythropoïétique du plasma en injectant à des lapins normaux du sang provenant de lapins préalablement saignés, provoquant ainsi une stimulation de l'érythropoïèse. Puis cette activité est retrouvée dans l'urine et les broyats de tumeurs rénales (HEWLET).

Les dosages de cette activité érythropoïétique ne peuvent être que biologiques, ce qui explique la difficulté des études. On a voulu sensibiliser les sujets testés par le jeûne, l'hypophysectomie, la polyglobulie transfusionnelle, entraînant ainsi la quiescence médullaire. (Méthode de Jacobson et Goldwasser).

L'unicité des facteurs érythropoïétiques plasmatique et urinaire est soutenue pour la plupart des auteurs. LEIMAN et BETHELL ont voulu scinder le facteur plasmatique en deux principes: l'un thermolabile et mucoprotéique activerait à la fois la synthèse de l'hémoglobine et la multiplication cellulaire; l'autre thermostable et lipidique, entraînerait la production de micocytes à vie plus courte que la normale. Ces constatations sont controversées et en particulier GURDON souligne le caractère morphologique normal des hématies du rat traité par l'urine active d'origine humaine.

Le lieu de sécrétion de l'érythropoïétine est lui aussi discuté. On a délaissé la théorie de CARNOT et DEFLANDRE attribuant à la moelle osseuse la production de l'hormone, car l'activité du plasma est élevée dans les aplasies médullaires. L'origine rénale de l'érythropoïétine est soutenue par de nombreux auteurs dont nous voulons citer les travaux.

JACOBSON et collaborateurs (1957) ont montré que la saignée produit des effets différents chez l'animal sain et néphrectomisé; chez l'animal sain (le rat étant utilisé par ces auteurs) on constate une augmentation considérable de l'érythropoïèse; chez le rat néphrectomisé, cette augmentation ne se produit pas. Au contraire l'effet érythropoïétique est conservé après striction urétérale transitoire et élévation du taux d'urée. Cette inhibition de l'érythropoïèse n'a pas été reproduite par d'autres ablations d'organe: splénectomie, gastrectomie, thymectomie, surrénalectomie et hépatectomie des 9/10 sont sans effet.

NAETS (1960) après une étude portant sur 107 chiens et utilisant la méthode des saignées jusqu'à l'abaissement de l'hématocrite entre 10 % et 20 % avec conservation d'un volume sanguin normal par injection d'une solution de dextrane, aboutit aux conclusions suivantes : la néphrectomie bilatérale entraîne en quelques jours la disparition des érythroblastes médullaires, des réticulocytes, le turnover du fer radioactif est très diminué, son incorporation dans les hématies très abaissée, il est retenue par le foie. Au contraire la ligature des uretères n'entraîne aucune de ces conséquences ; d'autre part, le plasma des chiens néphrectomisés soumis à des saignées n'entraîne aucune incorporation du fer radioactif dans les globules rouges du rat auquel on l'injecte, à l'inverse du plasma des chiens saignés et aux reins intacts ou après ligature des uretères. La même augmentation est retrouvée avec les broyats et homogénats de reins. G. RICHET et collaborateurs ont insisté sur l'érythroblastopénie aiguë de l'anurie chez l'homme et sur l'absence des réactions médullaires à l'anémie au cours des insuffisances rénales chroniques.

Pour OSNES, les choses ne sont pas aussi simples. Utilisant des souris dont les reins ont été lésés par irradiation locale aux rayons X, cet auteur démontre la possibilité de fabriquer deux facteurs érythropoïétiques : l'un serait l'érythropoïétine vraie (d'origine extrarénale, hépatique pour OSNES), l'autre un facteur d'origine rénale exclusive. Ce dernier serait capable de restaurer l'érythropoïèse du néphrectomisé, l'érythropoïétine hépatique étant seule capable d'élever l'activité médullaire à un taux supérieur à la normale, taux producteur de polyglobulie.

KUROTOWSKA et collaborateurs estiment que l'érythropoïétine serait produite par l'endothélium vasculaire, le rein jouant un rôle important mais non exclusif dans cette formation.

MIRAND et PRENTICE, ERSLEY soutiennent pour leur part que la néphrectomie bilatérale ne supprime pas l'activité érythropoïétique.

JONES et collaborateurs ont pu mettre en évidence une activité érythropoïétique augmentée dans un cas d'hydronéphrose et au cas de polykystose rénale unilatérale l'anomalie cédant après néphrectomie. GURNEY a trouvé un taux d'érythropoïétine élevé dans le plasma et les extraits de tumeur d'un sujet porteur de cancer du rein.

Malgré certaines divergences, il semble donc bien que l'on peut retenir l'origine rénale du facteur plasmatique et urinaire érythro-

poïétique. Signalons une dernière hypothèse: l'érythropoïétine normale serait incapable de déterminer une polyglobulie, mais le rein tumoral sécréterait une érythropoïétine de structure anormale, génératrice de polyglobulie.

Nous serons plus bref sur le mécanisme de sécrétion du facteur érythropoïétique d'ordre anoxique, ou plutôt dû au rapport entre le besoin d'oxygène des tissus et l'apport d'oxygène au même moment; sur le mécanisme d'action qui paraît être de favoriser la différenciation érythroblastique de la cellule souche; sur le métabolisme de l'érythropoïétine avec demi-vie de 12 heures environ, excrétion urinaire lorsque le taux plasmatique est élevé, dégradation hépatique hypothétique; sur la nature chimique controversée, qui serait du type de l'A.R.N. mais ne posséderait aucune spécificité d'espèce.

II — Après ce rappel physiologique visant à démontrer l'origine rénale d'un facteur érythropoïétique, nous mentionnerons les diverses hypothèses pathogéniques invoquées dans l'explication des polyglobulies tumorales.

A) Certaines pathogénies nous semblent purement spéculatives et de faible probabilité.

L'excitation d'un centre homorégulateur du plancher du 3^{me} ventricule avait été envisagée par LHERMITTE et GUILLOU, par LICHELLI et GARCIN pour répliquer la polyglobulie de syndrome infundibulotubérien. L'hypertension intracrânienne des hémangioblastomes du cervelet, les greffes métastatiques à ce niveau ont été incriminées dans la genèse des polyglobulies tumorales (STARR, STROEBEL et KEARN, WALKER). Mais les constatations actuelles ne fournissent aucune confirmation: la suppression de l'hypertension intracrânienne ne fait pas céder la polyglobulie (DJINDJIAN et PANSINI), aucune métastase n'a été retrouvée à ce niveau (HERBEUVAL).

CAZAL et collaborateurs soulèvent l'hypothèse (au cours d'une polyglobulie chez une femme porteuse de fibrome utérin) d'une insuffisance d'hémolyse par compression splénique ou insuffisance splénique d'ordre circulatoire mécanique. Si cette hypothèse est séduisante pour les polyglobulies avec cancer du rein gauche, elle reste inopé-

rante en cas d'hypernéphrome droit ou de tumeur située loin de la rate.

HORWITZ, WALKER ont incriminé la présence de shunts vasculaires artérioveineux intratumoraux avec baisse de Sa O_2 excitant la production d'érythropoïétine. Mais SIGUIER n'a jamais constaté d'anoxémie dans les 3 cas étudiés par lui.

Tous les auteurs n'envisagent le rôle de la déperdition sanguine par les hématuries avec excitation médullaire secondaire que pour le récuser, étant donné les faibles quantités de sang mises en jeu.

B) Plus plausibles seraient la présence de métastases à l'origine de la polyglobulie. L'hypothèse de métastases surrénaliennes ou hypophysaires avec production d'une érythrose et polyglobulie cushingoïde s'effondre avec les vérifications anatomiques qui ne retrouvent jamais ces localisations secondaires.

La reviviscence de l'hématopoïèse fœtale par métastase hépatique, l'érythropoïèse splénique métastatique ou « irritative » pure ne reçoivent aucune confirmation anatomique. L'érythroblastose médullaire s'inscrit d'ailleurs en faux contre cette hypothèse, de même que contre celle de la présence de foyers érythroblastiques tumoraux ou péri et paratumoraux. Seuls parmi les auteurs, ROUGEAN et ABOULKER ont pu mettre en évidence de tels foyers dans le parenchyme rénal et la graisse périrénale en cours de l'observation de trois hypernéphromes. DAMON comme SIGUIER récuse la réalité de tels centres érythropoïétiques extramédullaires et intratumoraux.

Ce dernier auteur réfute de même la possibilité de métastases médullaires expliquant la polyglobulie. Jamais aucune cellule cancéreuse intramédullaire n'a pu être mise en évidence dans les cas dont nous parlons. D'ailleurs, on comprendrait mal l'exclusive érythropoïétique de telle métastase.

C) Les données physiologiques expérimentales dont nous avons fait état, la disparition de la polyglobulie lors de l'exérèse de la tumeur causale et sa réapparition avec les métastases dans certains cas plaident pour la formation par la tumeur elle-même d'un principe érythropoïétique, facteur de l'érythroblastose médullaire et de polyglobulie.

Ce principe a pu être retrouvé dans les extraits tumoraux (HEWLET, GURNEY). Est-il synthétisé par le tissu péri tumoral ou par

la cellule cancéreuse elle-même ? Le problème n'est pas résolu. Il est compliqué encore par la production du même principe érythropoïétique au cours de certaines localisations métastatiques, après ablation de la tumeur primitive, métastases hépatiques entre autres.

En conclusion, nous dirons que la plupart des auteurs rejette le rôle de la désaturation oxyhémoglobinée, le rôle des shunts artérioveineux intratumoraux, récusent l'existence de centres érythropoïétiques extramédullaires intratumoraux ou intramétastatiques, et l'irritation médullaire par l'action directe de cellules cancéreuses. On s'accorde en général sur l'idée d'un facteur érythropoïétique produit par la tumeur et agissant sur la moelle osseuse. S'agit-il de l'érythropoïétine normale produite en excès, ou d'un facteur anormal seul capable d'induire une polyglobulie ? On ne sait.

EVOLUTION ET PRONOSTIC

L'étude des observations de polyglobulie tumorale permet de relever l'une des plus curieuses particularités de l'association. La polyglobulie suit les fluctuations de la néoplasie, celles de la tumeur primitive comme celles des métastases. La dépendance étroite du trouble hématologique en regard de l'affection cancéreuse est mentionnée par tous les auteurs. La disparition de la polyglobulie lors de l'ablation de la tumeur primitive est un fait commun; aucune observation ne s'inscrit en faux contre lui, qu'il s'agisse de néphrectomie ou d'intervention chirurgicale à visée curatrice. Mais la polyglobulie réapparaît avec les métastases ultérieures éventuelles, et l'on peut même dire que sa réapparition doit faire soupçonner, rechercher et trouver de telles métastases, en général hépatiques et pulmonaires. Dans une observation de FORSELL, la polyglobulie cède avec la néphrectomie pour hypernéphrome, puis réapparaît: il s'agit cette fois d'un hypernéphrome centrolatéral. Il n'est pas que le traitement chirurgical pour faire céder la polyglobulie tumorale: les médications anticancéreuses ont également ce pouvoir. Déjà en 1950 LEVRAT notait la normalisation de l'hémogramme dans un cas de cancer prostatique polyglobulique traité par les œstrogènes. Nous-mêmes avons rapporté la disparition de la polyglobulie coïncidant avec une amélioration clinique après traitement par le cyclophosphamide. Toutefois ici le fait mérite discussion: doit-on rapporter la normalisation de l'hémogramme à l'effet de l'antimitotique sur des métastases ou à son pouvoir hypoplasiant médullaire? La première interprétation semble mériter crédit car l'on sait la plus grande fragilité de la lignée granulopoïétique, pourtant ici respectée par rapport à la lignée érythroblastique au cours des traitements médicamenteux.

La polyglobulie n'est pas dangereuse en elle-même et les complications que l'on peut lui rapporter restent exceptionnelles. Le pronostic est donc celui de l'affection cancéreuse causale; la polyglobulie n'est de fâcheux augure que lorsqu'a été réalisée une ablation de la tumeur maligne: sa réapparition évoque alors l'évolution métastatique.

TRAITEMENT

Les médications thérapeutiques découlent de considérations du chapitre précédent.

Traiter la polyglobulie elle-même est à courte vue et là n'est pas le problème. Le voudrait-on que l'on s'apercevrât de la difficulté de l'entreprise: en effet les modalités thérapeutiques adoptées dans la maladie de Vaquez pour leur grande efficacité sont ici vouées à l'échec. De multiples observations mentionnent la négativité des essais du phosphore radioactif, des saignées répétées dans les polyglobulies tumorales. Plus rares sont les essais de la phénylhydrazine, mais eux aussi restent vains.

Le traitement de la polyglobulie des cancers est un traitement étiologique, par ablation de la tumeur causale. Cette thérapeutique dite radicale reste vouée aux aléas de la chirurgie carcinologique avec possibilité de récurrence locale ou à distance, avec reprise de la marche maligne vers l'affection entraînant dans son sillage la récurrence de la polyglobulie.

Le traitement antimitotique médical donne lui aussi de bons résultats sur la normalisation du chiffre des hématies, mais ses insuffisances actuelles le réduisent au rang de palliatif très temporaire du cours inexorable des néoplasies.

CONCLUSIONS

- 1 - A propos d'une nouvelle observation, nous envisageons le problème des globulies survenant au cours de l'évolution de certaines tumeurs malignes.
- 2 - Cette association est d'une rareté certaine mais peut être retrouvée dans 2 % des cancers du rein à cellules claires et dans 20 % des hémangioblastomes du cervelet opérés, ce qui exclut dans ces cas particuliers la possibilité d'une rencontre fortuite.
- 3 - La polyglobulie s'écarte du tableau classique de la maladie de Vaquez par la rareté de la splénomégalie, le caractère habituellement normal des lignées blanche et plaquettaire, avec simple hyperplasie érythroblastique au médullogramme. L'augmentation paradoxale de la vitesse de sédimentation serait un signe clinique d'orientation précieux.
- 4 - L'indocilité aux traitements usuels de la polyglobulie de Vaquez est patente; au contraire la tare hématologique suit les fluctuations de la maladie néoplasique, cédant lors de l'ablation de la tumeur primitive pour souvent réapparaître avec les métastases éventuelles.
- 5 - L'érythroblastose médullaire suggère un mécanisme pathogénique comportant un chaînon d'ordre humoral à point d'impact médullaire. Dans le cas des tumeurs rénales, la sécrétion d'une « érythropoïétine » semble prouvée par de multiples travaux expérimentaux, mais les avis divergent sur le lieu de production (cellule tumorale ou stroma cancéreux), sur la personnalité biochimique, sur la similitude avec l'érythropoïétine normale.

- 6 - L'existence de polyglobulie au cours de l'évolution d'autres tumeurs malignes oblige à intégrer les polyglobulies tumorales dans le vaste cadre des affections paranéoplasiques, dont les multiples aspects cliniques cachent certainement des mécanismes de production encore obscurs mais non univoques; leur étude passionnante peut enrichir la connaissance des néoplasies et doit être étendue aux phénomènes paramétastatiques survenant après exérèse ou guérison locale de la tumeur primitive.

VU: LE DOYEN,

M.H. HERMANN.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

P^r Marcel GIRARD.

Vu et permis d'imprimer:

Lyon, le 27 mai 1963.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

- AUBERTIN, LAVIGNOLLE, BERNADEC, MARC. — Forme d'un cancer du rein insoupçonné. *Revue du Praticien*, t. 8, p. 2510.
- BARNARD (H.F.). — Polycythémie et cancer du rein. *Brit. Med. J.*, 29 avril 1961 (5234) : 1214-1215.
- BERGER (L.), SINKOFF (M.W.). — Systemic manifestations of hypernephroma, a review of 273 cases. *Am. J. Med.*, mai 1957, 22 : 791-796.
- BERNARD (J.), TUBIANA (M.), BOIRON (M.) et PEREZ (R.). — Etude de l'association polyglobulie-cancer. *Nouv. Rev. Franç. Hémat.*, mai-juin 1961, 1 (3) : 473-478.
- BECKER (F.). — Extramitatennekrose bei polycythaemia vera, *Klin. Wschr.*, 1932, 11, 1260-1262.
- BETOURNE (Cl.), GODEAU (P.), GRANIER (H.), ANTEBI (L.), DELAUNAY (F.), SIGUIER (F.). — Polyglobulie et tumeur retro-péritonéale. Guérison de la polyglobulie après exérèse de cette tumeur bénigne de structure endocrinienne, histologiquement inclassable. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1960, 67, 1277-1281.
- BOIVIN (P.), LAGRUE (G.). — Etude sur le facteur érythropoïétique rénal. *Nouv. Rev. Franç. Hémat.*, mai-juin 1961, 1 (3) : 519-526.
- BOUDIN (G.). — Les syndromes para-néoplasiques. Manifestations hématologiques et affections malignes. *Conc. Médic.*, 1962, 10 février, 777-786.
- BOUSSER (J.), TCHERDAKOFF (P.), GABILAN (J.C.) et CHRISTOL (D.). — Association de polyglobulie avec les tumeurs cérébelleuses ou rénales : à propos de 4 observations. *Bull. Méd. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1958, 74 (30-31) : 775-782.
- BOUSSER (J.), TCHERDAKOFF (P.), GABILAN (J.C.) et CHRISTOL (D.). — A propos de 4 cas de tumeurs rénales ou cérébelleuses associées à une polyglobulie. Discussion des rapports possibles entre les deux affections. *Sem. Hôp. Paris*, 12-28, septembre 1959, 35 (78-79) : 2563-2571.
- BRADLEY (J.E.), YOUNG (J.D.), LENTZ (J.R. and G.). — Polycythemia secondary to pheochromocytoma. *The journal of urology*, juillet 1961, 86 (1) : 1-6.
- CAMPBELL (J.H.), PASQUIER (C.M.), St MARTIN (E.C.) et WORLEY (P.C.). — Hypernephroma associated with polycythemia and eczematoid dermatitis. *Jr., Urol.*, 1958, 79 : 12.
- CARNOT (P.), DEFLANDRE (C.). — Sur l'activité hémopoïétique des différents organes au cours de la régénération du sang. *C.R. Acad. Sc.*, 1906, 143 : 432.

- CAZAL, IZARN et AMBURGER. — La polyglobulie par mycose utérine. *Presse Médicale*, 70, n° 32, pp. 1091-1092, 1962.
- CHWALLA (R.). — Endokrine Erscheinungen beim hypernephron der niere und ihre bedeutung. Endokrine symptomtis in hypernephroma and their importance. *Zschr. Urol.*, 1952, 45 : 521-542.
- COHEN (N.N.). — Polycythémie associée à des kystes rénaux uniloculaires bilatéraux. *Arch. of int. Med.*, février 1960, 105 (2) : 301-304.
- CONLEY (C.L.), KOWAL (J.) et d'ANTONIO (J.). — Polyglobulie associée aux tumeurs rénales. *Bull. Johns. Hopkins Hosp.*, août 1957, 106 (2) : 63-73.
- CONTOPOULOS (A.N.), Mc COMBS (R.), LAWRENCE (J.M.), SIMPSON (H.E.). — Erythropoietic activity in plasma of patient with polycythemia vera and secondary polycythemia. *Blood, Balt.*, juillet 1957, 12 : 614-619.
- DAMON (A.), HOLUB (D.A.), MELICOW (M.M.) et USON (A.C.). — Polycythémie et cancer rénal. Relations de 10 nouveaux cas dont 2 présentant une longue rémission hématologique consécutive à une néphrectomie. *Am. J. Med.*, août 1958, 25 (2) : 182-197.
- DEBRAY (J.). — L'association polyglobulie-cancer. *Sem. Hôp. Paris*, 30 novembre 1961, 37 (67) : 3318-3319.
- DEMARSH (A.B.) et coll. — Polycythémie et tumeur rénale. *Northw. Med.*, 1955, 54 : 976-979.
- DENNY-BROWN (D.). — Neuropathie sensitive primitive avec lésions musculaires associées à un cancer. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, mai 1948, 11 : 73-87.
- DEWEERD (J.H.) et HAGEDORN (A.B.). — Hypernéphrome associé à une polycythémie. *J. of Urol.*, juillet 1959, (1) : 29-36.
- EWERT (E.E.). — Cancer des cellules rénales et polycythémie. *Surg. clin. North. Amer.*, juin 1960, 40 (3) : 767-770.
- FADZEAU, TODD et TSAUF. — Polyglobulie dans le cancer primitif du foie. *Blood*, mai 1958, 13, n° 5, p. 427.
- FAIRLEY (K.D.). — Deux cas de maladie de Gaisbœck associée à un cancer du rein. *Roy. Melbourne Hosp. clin. Rep.*, 1943, 16 : 47-55.
- FAUVERT (R.), BENHAMOU (J.P.), BOIVIN (P.). — Polyglobulie et cancer primitif du foie. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 3 juin 1960, 76 : 757-767.
- FORSSELL (J.). — Polycythémie et hypernéphrome. *Acta. Med. Scand.*, 20 octobre 1954, 150 (2) : 155-161.
- FORSSELL (J.). — La polycythémie néphrogène. *Acta Med. Scand.*, 1958, 161 (3) : 169-179.
- FREY (W.G.). — La polycythémie et l'hypernéphrome : revue et relation d'un cas apparemment guéri par néphrectomie. *New-England J. Med.*, 24 avril 1958 (17) : 842-844.
- FRIEND (D.G.), HOSKINS (R.G.) et KIRKIN (M.W.). — Polyglobulie et rein polykystique avec azotémie : communication sur un cas avec remarques sur la fréquence de ces cas. *New-England J. Med.*, 5 janvier 1961, 264 (1) : 17-19.

- GALAND, (Armand). — Thèse Paris n° 790 : Sur un cas de polyglobulie au cours d'un adéno-cancer du foie avec cirrhose, 28 juillet 1961.
- GARDE (A.), TOMMASI (M.), AIMARD (G.). — Les complications neurologiques des néoplasmes viscéraux. Rapport de neurologie présenté au congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française. 56^{me} Session, Strasbourg, 21-26 juillet 1958.
- GEOFFROY (H.). — Rein endocrine et érythropoïèse. *Maroc Médical*, novembre 1962 (450) : 1097-1102.
- GOLDWASSER (E.), FRIED (W.), JACOBSON (L.O.). — Studies on erythropoiesis. VIII effect of néphrectomy on reponse to hypoxic anoxia. *J. Lab. clin. Med.*, septembre 1958, 53 : 375-378.
- GOLL (K.H.). — Polycythémie et reins. *Folia haemat.*, 1961, 78 (1) : 99-105.
- GUICHARD (A.), CABANNE (F.), TOMMASI (M.) et FAYOLLE (J.). — Polynévrites chez les cancéreux et polynévrites paranéoplasiques (à propos de 3 cas personnels). *Lyon Médical*, 1956, 196 (41) : 309-329.
- GUICHARD (A.) et COURJON (J.). — Ostéose paracancéreuse diffuse à forme décalcifiante et marmoréenne avec adénome de la parathyroïde et de l'hypophyse. *Lyon Médical*, 6 octobre 1946, 176 : 214-220.
- GUICHARD (A.), NAUDIN (F.), FEROLDI (J.) et CREYSSEL (R.). — Cancer de la prostate avec pagéto-marmoréose généralisée à tout le squelette, et adénomatose parathyroïdienne. *Lyon Médical*, 1947, 177-178 : 508-514.
- GUICHARD (A.), ROCHE (L.), MOINECOURT (J.). — Le rhumatisme subaigu des cancers du poumon. *Lyon Médical*, 1943, 80 (30) : 81.
- GUICHARD (A.), TOMMASI (M.), PELLoux (H.), BOURRAT (C.). — A propos de 3 nouveaux cas de polynévrite paranéoplasique fruste et à forme d'abolition isolée des réflexes tendineux des membres inférieurs, au cours d'épithéliomas viscéraux. *Lyon Médical*, 1957, 197 (6) : 123-127.
- GROS (H.). — Hypernephroma und polyglobulie. *Medizinesche*, 1955, 19 : 706.
- HAMBURGER (J.), MERY (J.P.) et GUERRA (L.). — Etude clinique sur les relations du rein et des polyglobulies. *Nouv. Rev. Franç. Hémat.*, Mai-juin 1961, 1 (3) : 503-518.
- HERBEUVAL (R.), CUNY (J.P.) et LARCAN (A.). — Maladie de Vaquez et hypernéphrome. *Presse médicale*, 23 janvier 1957, 65 (7) : 132-134.
- HEWLETT (J.S.), HOFFMAN (G.C.), SENHAUSER (D.A.) et BATTLE J.D. Jr.). — Hypernéphrome associé à une érythémie : relation d'un cas et essai biologique de la tumeur montrant une activité stimulant l'érythropoïèse. *New-England J. Med.*, 29 mai 1960, 262 (21) : 1058-1062.
- HOREAU (J.), NEDELEC (M.) et NICOLAS (G.). — Un cas de phéochromocytome malin avec polyglobulie. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, Séance du 18 janvier 1963.
- HOREAU (J.), ROBIN (C.), GUENEL (J.), NICOLAS (G.) et Mlle LEROUX (M.J.). — Polyglobulies et tumeurs du rein (à propos de 4 observations personnelles). *J. M. Nantes*, 1961, 1 (3).
- J.D. Jr.). — Hypernéphrome associé à une érythémie : relation d'un
- HOGSON (C.). — Hémostase, érythropoïétine, facteur érythropoïétique. *Rev. Hémat.*, 1961, 13 : 466-478.

- JACOBSEN (L.O.), GOLDWASSER (E.), FRIED (W.), PIZAK (L.). — Studies on erythropoiesis. VII the role of the kidney in the production of erythropoietin. *Trans. Ass. Physicians*, 1957, 70 : 305-317.
- JONES (N.F.), PAYNE (R.W.), HYDE (R.D.) et PRICE (T.M.L.). — Polycythémie rénale. *Lancet*, 6 février 1960 (7119) 299-303.
- JOSEPHS (B.N.), ROBBINS (G.), LEVINE (A.). — Polycythemia secondary to hamartoma of the liver. *J. Amer. Med. Ass.*, 1962, 179 : 867-870.
- KERBED Tedjini. — Polyglobulie tardive et cancer à cellules claires du rein. Thèse Lyon, 1963, n° 40.
- KURRLE (G.R.). — Un cas de maladie de Gaisboeck. *Med. J. Australia*, 1954, 1 : 777-780.
- LAWRENCE (J.H.) et DONALD (W.G. Jr.). — Polycythémie et hydronéphrose ou tumeurs rénales. *Ann. of int. Med.*, avril 1959, 50 (4) : 959-969.
- LAWRENCE (J.H.). — Polycythemia. Un vol., 136 p., Grune et Stratton, 1955, New York, Londres.
- LAWRENCE et ROSENTHAL. — Myélome multiple et polyglobuline. *Ann. Journ. Méd. Sci.*, 1949, 218, pp. 149-154.
- LEVEQUE (P.J.J.). — Polyglobulie associée à une tumeur rénale (à propos d'un cas personnel et 20 autres cas relevés dans la littérature). Thèse Paris, 1958 (927) : 85 pages.
- LEVRAT (M.), LANTERNIER (J.) et MOREL (M.). — Maladie de Vaquez symptomatique d'un cancer de prostate à marche lente avec métastases osseuses. Guérison de la polyglobulie par le traitement hormonal du cancer. *Lyon Méd.*, 11 juin 1950, 182 (26) : 432-435.
- LINMAN (J.W.) and BETHELL (F.H.). — Plasma erythropoietic: stimulating factor in man, observation on patients with polycythemia vera and secondary polycythemia. *J. Lab. clin. Med.*, janvier 1957, 49 : 113-127.
- LUTZEYER (W.) et TEICHMANN (H.H.). — Tumeur rénale et polycythémie. *Arztl. Wschr.*, 25 mars 1960, 15 (12-13) : 253-257.
- MAC FADZEAN (A.J.S.), TODD (D.) et TSANG (K.C.). — Polycythemia in primary carcinoma of the liver. *Blood*, 1958, 13 : 427-436.
- MACREZ (W.), NICK (J.), CONTAMIN (F.) et CATHALA (H.P.F. Mme). — Sur un cas de polyglobulie observée au cours de l'évolution prolongée de métastases d'un cancer du rein opéré. *Bul. Méd. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1958, 74 (30-31) : 797-798.
- MARIE (J.), LEVEQUE (B.) et coll. — Syndrome « polyglobulie-tumeur rénale » chez l'enfant. Semaine Hôpitaux de Paris, *Ann. Pédiatrie*, t. 39, 12/3, 2 mars 1963, 530, pp. 518-556.
- MARTT (M.D.), SAYMAN (A.) and NEAL (N.P.). — Polycythemia and hydronephrosis. *Annals of internal medicine*, avril 1961, 54 (4) : 790-795.
- MEDVEI (C.V.). — Über ein bemerkenswerthes Zusammen treffen von arthrits urica, erythramie typ Vaquez und hypernephroma malignum. *Wein. Arch. f. inn. Med.*, 1937, 24 : 417-426.
- MESSMER (B.A.). — Polycythémie rénale : rapport de 3 cas avec discussion. *Med. J. Australia*, 1^{er} juillet 1961, 48 (1) : 14-18.

- MOE. — Polycythémie et hypernephrome. *Nord. Méd.*, 1956 : 1164-1165.
- MOSSE (M.). — Polyglobulie und Lebererkrankung. *Ztschr. F. Klin. Med.*, 1914, 79-431.
- NAETS (J.P.). — Erythropiesis in nephrectomized dogs. *Nature*, London, 19 avril 1958, 181 : 1134-1135.
- NAJEAN (J.), ARDAILLOU (R.). — La place actuelle de l'érythropoïétine en physiologie et en clinique humaine. *Rev. Franç. Etud. Clin., biol.*, 1961, 6 : 121-125.
- NAVARRANNE (P.), HERVÉ (A.), MERLIHOT (J.), PEYROT (J.P.) et PRAT (J.). — Hypernéphrome et polyglobulie. *Mém. Acad. Chir.*, 26 avril-3 mai 1961, 87 (13-14) : 427-431.
- NIXON (R.K.), O'ROURKE (W.), RUPE (C.E.) et KORST (D.R.). — Polycythémie d'origine rénale. *Arch. of int. Med.*, décembre 1960, 106 (6) : 797-802.
- OMLAND (G.). — Polycythémie dans le cancer rénal. *Acta Med. Scand.*, 31 août 1959, 164 (6) : 451-454.
- OSNES (S.). — Erythropoietic factor produced in kidney : preliminary report. *Brit. Med. J.*, 6 décembre 1958 : 1387-1388.
- PARAF (A.) et BRAGARD (M.). — Polyglobulie et cancer primitif du foie (à propos de 2 cas). *La Semaine des Hôpitaux*, mai 1962, 38 (37) : 1638-1643.
- PAYET (M.); CAMAIN (R.), PENE (P.). — Le cancer primitif du foie. Etude critique à propos de 240 cas. *Rev. Intern. hépat.*, 1956, 6 : 1-86.
- PLAUCHU, LOIRE (R.), MOULINIER (B.). — Nouvelle observation de polyglobulie associée à des métastases hépatiques d'un cancer du rein trois ans après néphrectomie. *Lyon Médical*, n° 41, 14 oct. 1962, p. 621.
- RAMSAY (I.D.), LANGLANDS (J.M.M.). — *The Lancet*, july 1962, 11 (7247) : 126-128.
- RICHET et ARDAILLOU. — Rein et érythropoïèse. *Revue du Praticien*, n° 19, p. 2112, 1960.
- ROMAGNY et VIALIER. — Polyglobulie réactionnelle au cours d'un néoplasme de l'estomac avec métastases hépatiques. *Lyon Médical*, 166, pp. 785-790, 1941.
- ROSENBACH (L.M.) et XEFTERIS (E.D.). — Polyglobulie associée à un cancer du rein. *J. Amer. Med. Ass.*, 15 avril 1961, 176 (2) : 136-137.
- ROY (Claude). — L'association polyglobuline-tumeur rénale chez l'enfant. Thèse Paris, 1962.
- ROUJEAU (J.) et ABOULKER (P.). — Cancer du rein, polycythémie et érythroblastose locale (à propos de 3 observations). *Presse Médicale*, 27 janvier 1960, 68 (5) : 156-158.
- SCHONFELD (A.), BARBOT (D.) et GUNDERSEN (K.). — Hypoglycemia and polycythemia associated with primary hepatoma. *New Eng. J. Med.*, 1961, 265 : 231-233.
- SIGUIER (F.), DUFOUR (A.), BETOURNE (C.) et CAQUET (R.). — Nouvelle observation de polyglobulie associée à un cancer du rein. *B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 9-23, octobre 1959, 75 (24-25) : 808-811.

- SIGUIER (F.), DUFOUR (A.), CAQUET (R.) et DELZANT (J.F.). — L'association polyglobulie-cancer du rein. *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 18 mars 1960, 36 (13/3, 790/SP. 150-794/SP. 154).
- SINGMASTER (L.). — Uterine fibroids associated with polycythemia. *J. Amer. Med. Ass.*, 1957, 163 : 36-37.
- SJOBERG (J.). — Polycythémie et hypernéphrome. *Nord. Méd.*, 1957, 57 : 294.
- SOBOLEVA (S.S.) et NOVIKOVA (E.Z.). — Un hypernéphrome simulant l'érythrémie. *Klinicheskaïä Med. Moscou*, 1960 (3) : 131-134.
- TCHERDAKOFF (Ph.), LAGRUE (G.), MILLIEZ (P.). — L'érythropoïétine, facteur humoral contrôlant l'hématopoïèse. *Bull. Méd. Rev. Méd. Franç.*, 1961, 5 : 127-133.
- THOMPSON (A.P.) et MARSON (F.G.M.). — Polycythemis with fibroids. *Lancet*, 1953, 2 : 759-760.
- VIDEBAEK (A.). — Polycythémie vraie et tumeurs malignes (hypernéphrome surtout). *Acta Med. Scand.*, 1950, 138 : 239-245.
- WAYS (P.), HUFF (J.W.), KOSMALER (C.H.) et YOUNG (L.E.). — Polycythémie et maladies du rein anatomiquement prouvées. *Arch. of int. Med.*, février 1961, 107 (2) : 154-162.
- WERNEAU (L.), GOUDEMAND (M.) et DEBEUGNY (P.). — Cancer du rein révélé par une polyglobulie. *J. Urol.*, déc. 1960, 66 (12) : 872-874.

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS	11
HISTORIQUE	12
NOTRE OBSERVATION PERSONNELLE	14
LES OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE DONNÉES A TITRE D'EXEMPLE	18
a) - Polyglobulie et cancers du rein (13 observations)....	18
b) - Polyglobulies et hémangioblastome solide du cervelet (2 observations)	45
c) - Polyglobulie et cancer primitif du foie (2 observations)	50
d) - Polyglobulie et cancer prostatique (1 observation)....	56
e) - Polyglobulie et cancer de l'estomac (1 observation)...	59
ETUDE CLINIQUE DE LA POLYGLOBULIE DES CANCERS.....	64
1. Etiologie générale	64
2. Les modes de début	64
3. Les signes d'examen	65
4. Les signes hématologiques	66
5. Néoplasie éventuelle	67

LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL	69
PATHOGÉNIE	71
PRONOSTIC ET ÉVOLUTION	77
TRAITEMENT	78
CONCLUSIONS	79
BIBLIOGRAPHIE	81
TABLE DES MATIÈRES	87

